

APICIDIN-DERIVED CYCLIC TETRAPEPTIDES**Publication number:** JP2003505417T**Publication date:** 2003-02-12**Inventor:****Applicant:****Classification:**

- **International:** C07K5/12; A61K38/00; C07K5/00; A61K38/00; (IPC1-7):
C07K5/12; A61K38/00; A61P31/10; A61P33/02;
A61P33/06; A61P35/00; A61P43/00

- **european:** C07K5/12B

Application number: JP20010511926T 20000719**Priority number(s):** US19990145329P 19990723; WO2000US19627
20000719**Also published as:**

WO0107042 (A1)



EP1204411 (A1)



EP1204411 (A0)



CA2378849 (A1)

[Report a data error here](#)

Abstract not available for JP2003505417T

Abstract of corresponding document: **WO0107042**

Cyclic tetrapeptide compounds derived from apicidin therapeutically inhibit histone deacetylase activity and are represented by Formula (I).

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号
特表2003-505417
(P2003-505417A)

(43)公表日 平成15年2月12日(2003.2.12)

(51)Int.Cl.¹
C 07 K 5/12
A 61 K 38/00
A 61 P 31/10
33/02

識別記号
ZNA

F I
C 07 K 5/12
A 61 P 31/10
33/02

テ-マ-ト² (参考)
4 C 08 4
4 H 04 5

1 7 1

1 7 1
1 7 3

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 255 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2001-511926(P2001-511926)
(86) (22)出願日 平成12年7月19日(2000.7.19)
(85)翻訳文提出日 平成14年1月22日(2002.1.22)
(86)国際出願番号 PCT/US00/19627
(87)国際公開番号 WO01/007042
(87)国際公開日 平成13年2月1日(2001.2.1)
(31)優先権主張番号 60/145,329
(32)優先日 平成11年7月23日(1999.7.23)
(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 メルク エンド カムバニー インコーポ
レーテッド
MERCK & COMPANY INC
OPORATED
アメリカ合衆国、ニュージャージィ、ロー
ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ
ュー 126
(72)発明者 マインク、ビーター・ティ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
07065-0907、ローウエイ、イースト・リ
ンカーン・アベニュー・126
(74)代理人 弁理士 川口 義雄 (外5名)

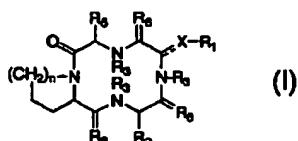
最終頁に続く

(54)【発明の名称】アビシジン誘導環状テトラペプチド類

(57)【要約】

アビシジンから誘導される環状テトラペプチド化合物
は、ヒストンデアセチラーゼ活性を治療的に阻害し、式
(I)によって表される。

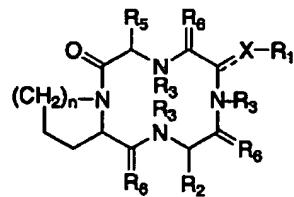
【化1】



【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記式 I の構造を有する化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【化 1】



I

[式中、

Xは

- (1) -CH₂-、
- (2) -C(O)-、
- (3) -CH(OR^a)-、
- (4) =CH-または
- (5) 非存在

であり；

nは

- (1) 1または
- (2) 2

であり；

R₁は

- (1) R₇、
- (2) C(O)R₇、
- (3) CN、
- (4) CO₂R^b、
- (5) C(O)N(OR^b)R^c、
- (6) C(O)NR^cR^d、
- (7) NHCO₂R^b、

(8) $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、
 (9) $(\text{C}_0 \sim \text{C}_4 \text{アルキル})\text{OR}^a$ 、
 (10) $(\text{C}_0 \sim \text{C}_4 \text{アルキル})\text{OCO}_2\text{R}^b$ 、
 (11) $(\text{C}_0 \sim \text{C}_4 \text{アルキル})\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、
 (12) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{NR}^c\text{R}^d$ 、
 (13) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^b$ 、
 (14) $\text{OS}(\text{O})_{n_1}\text{R}_7$ 、
 (15) $\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_{n_1}\text{R}_7$ (n_1 は0~2である)、
 (16) 1~4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1~4個を有する3~8員の複素環であって、前記各置換基が独立に $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ アルケニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ パーフルオロアルキル、 NR^cR^d 、オキソ、チオノ、 OR^a 、 $\text{S}(\text{O})_{n_1}\text{R}^a$ ($n_1 = 0, 1$ または2)、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、シアノ、 $(\text{C}_0 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})\text{アリール}$ 、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和ができる、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの；
 (17) 1~4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1~4個を有する4~8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立に $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ アルケニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和ができる、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良く、前記ベンゼン//複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているもの；
 (18) ヘテロ原子1~4個を有する第2の4~8員の複素環と縮合したヘテロ原子1~4個を有する4~8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1~4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立に $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ アルケニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各複素

環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良いもの

であり；

R₂は、

- (1) 置換されていても良いC₂～C₁₂アルキル、
- (2) 置換されていても良いC₂～C₁₂アルケニル、
- (3) 置換されていても良いC₂～C₁₂アルキニルまたは
- (4) (CH₂)_{n+i}-O-(CH₂)_{m+i} (n+i, m+i=0～7)

であり、前記C₂～C₁₂アルキル、C₂～C₁₂アルケニルおよびC₂～C₁₂アルキニル上の適宜の置換基は1～8個の基であり、各基は独立に、

- (a) CO₂R^a、
- (b) C(O)R^b、
- (c) C(O)N(OR^b)R^c、
- (d) C(O)NR^cR^d、
- (e) C(O)NR^cNR^cR^d、
- (f) C(O)NR^cSO₂R₇、
- (g) C₃～C₈シクロアルキル、
- (h) C₂～C₅アルケニル、
- (i) シアノ、
- (j) =NOR^a、
- (k) =NNR^bR^c、
- (l) =NNR^bS(O)_{n+i}R₇、
- (m) N(OR^b)C(O)NR^bR^c、
- (n) N(OR^b)C(O)R₇、
- (o) NHC(O)N(OR^b)R^c、
- (p) NR^cCO₂R^b、
- (q) NR^cC(O)NR^cR^d、
- (r) NR^cC(S)NR^cR^d、

(s) $\text{NR}^c \text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、
 (t) $\text{NR}^b \text{S}(\text{O})_{n_1}\text{R}_7$ 、
 (u) $\text{NR}^c \text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$ 、
 (v) $\text{NR}^c \text{C}(\text{S})\text{R}_7$ 、
 (x) $\text{NR}^c \text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$ 、
 (y) $\text{NR}^c \text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{SH}$ 、
 (z) $\text{NR}^c \text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$ 、
 (aa) $\text{NR}^c \text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{R}_7$ 、
 (bb) $\text{NR}^c \text{P}(\text{O})(\text{OR}^a)\text{R}_7$ 、
 (cc) NY^1Y^2 (Y^1 および Y^2 は独立にHまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキルである)、
 (dd) NO_2 、
 (ee) $\text{N}(\text{OR}^b)\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、
 (ff) $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルカノイルアミノ、
 (gg) OR^a 、
 (hh) $\text{OS}(\text{O})_{n_1}\text{R}_7$ 、
 (ii) オキソ、
 (jj) OCO_2R^b 、
 (kk) $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、
 (ll) $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^a)_2$ 、
 (mm) $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^a)\text{R}_7$ 、
 (nn) $\text{SC}(\text{O})\text{R}_7$ 、
 (oo) $\text{S}(\text{O})_{n_1}\text{R}_7$ 、
 (pp) SR_7 、
 (qq) $\text{S}(\text{O})_{n_1}\text{NR}^c\text{R}^d$ 、
 (rr) $\text{NR}^c \text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$ 、
 (ss) ジアゾ、
 (tt) $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ ペーフルオロアルキル、
 (uu) $\text{B}(\text{O})(\text{OR}^a)\text{OR}^a$ 、

(x x) ハロゲン、

(y y) アリール ($C_0 \sim C_5$ アルキル) (アリールは 1 ~ 3 個の基で置換されても良く、各基は独立に R^f である) 、あるいは

(x x) 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員の複素環であって、各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であり、該複素環が 1 ~ 3 個の基で置換されても良く、その各置換基が独立に R^f であり、前記複素環が飽和または部分不飽和であっても良いもの

であり；

R_3 はそれぞれ独立に、

(1) 水素、

(2) ハロゲン、

(3) OR^a、

(4) $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは

(5) $C_1 \sim C_4$ アリールであり；

R_5 は

(1) イソプロピルまたは

(2) sec-ブチルであり；

R_6 はそれぞれ独立に、

(1) O、

(2) S または

(3) H であり；

R_7 は

(1) 水素、

(2) 置換されていても良い $C_2 \sim C_{10}$ アルキル、

(3) 置換されていても良い $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、

(4) 置換されていても良い $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、

(5) 置換されていても良い $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

(6) 置換されていても良い $C_6 \sim C_8$ シクロアルケニル、

(7) 置換されていても良いアリール；

[前記C₂～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、C₅～C₈シクロアルケニルおよびアリール上の適宜の置換基は1～4個の基であり、その各基は独立に、

- (a) C₁～C₅アルキル、
- (b) X¹—C₁～C₁₀アルキル (X¹はOまたはS (O)_nである)
- 、
- (c) C₃～C₈シクロアルキル、
- (d) 水酸基、
- (e) ハロゲン、
- (f) シアノ、
- (g) カルボキシ、
- (h) NY¹Y² (Y¹およびY²は独立にHまたはC₁～C₁₀アルキルである)、
- (i) ニトロ、
- (j) C₁～C₁₀アルカノイルアミノ、
- (k) アロイルアミノであって、前記アロイルが1～3個の基で置換されても良く、各置換基が独立にR^{f1}であり、R^{f1}が(14)、(26)、(27)および(32)を除くR^fについての以下の定義のいずれかによって定義されるもの；
 - (l) オキソ、
 - (m) アリールC₀～C₅アルキルであって、前記アリールが1～3個の基で置換されても良く、各置換基が独立にR^{f1}であるもの；
 - (q) C₁～C₅ペーフルオロアルキル、
 - (r) N (OR^b) C (O) R₇、であって、R₇が(1)～(7) (n)のR₇についての上記の定義および(8)～(12)のR₇についての下記の定義のいずれかであるもの、あるいは
- (s) NR^aC (O) R₇、である。]；
- (8) 1～4個のヘテロ原子を有する5～10員の複素環であって、各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であり、該複素環が1～3個の基で置換され

ていても良く、その各置換基が独立に R^{f_1} であり、前記複素環が飽和または部分不飽和であっても良いもの；

(9) ヘテロ原子 1～4 個を有する 5～10 員の複素環と縮合したベンゼン環であって、各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記複素環が 1～3 個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に R^{f_1} であり、前記複素環が飽和または部分不飽和であっても良いもの；

(10) ヘテロ原子 1～4 個を有する第 2 の 5～10 員の複素環と縮合したヘテロ原子 1～4 個を有する 5～10 員の複素環であって、前記いずれの複素環においても各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記第 2 の複素環が 1～3 個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に R^{f_1} であり、各複素環が独立に飽和または部分不飽和であることができるもの；

(11) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環と縮合したベンゼン環であって、そのシクロアルキル環が 1～3 個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に R^{f_1} であり、前記シクロアルキル環が飽和または部分不飽和であっても良いもの；あるいは

(12) ヘテロ原子 1～4 個を有する 5～10 員の複素環であって、各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記複素環が $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環と縮合しており、そのシクロアルキル環が 1～3 個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に R^{f_1} であり、前記シクロアルキル環が飽和または部分不飽和であっても良いものであり；

R^a は

- (1) 水素、
- (2) 置換されていても良い $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、
- (3) 置換されていても良い $C_3 \sim C_{10}$ アルケニル、
- (4) 置換されていても良い $C_3 \sim C_{10}$ アルキニル、
- (5) 置換されていても良い $C_1 \sim C_{10}$ アルカノイル、
- (6) 置換されていても良い $C_3 \sim C_{10}$ アルケノイル、
- (7) 置換されていても良い $C_3 \sim C_{10}$ アルキノイル、
- (8) 置換されていても良いアロイル、

- (9) 置換されていても良いアリール、
- (10) 置換されていても良いC₃～C₇シクロアルカノイル、
- (11) 置換されていても良いC₅～C₇シクロアルケノイル、
- (12) 置換されていても良いC₁～C₁₀アルキルスルホニル、
- (13) 置換されていても良いC₃～C₈シクロアルキル、
- (14) 置換されていても良いC₅～C₈シクロアルケニル、

[前記C₁～C₁₀アルキル、C₃～C₁₀アルケニル、C₃～C₁₀アルキニル、C₁～C₁₀アルカノイル、C₃～C₁₀アルケノイル、C₃～C₁₀アルキノイル、アロイル、アリール、C₃～C₇シクロアルカノイル、C₅～C₈シクロアルケニル、C₁～C₁₀アルキルスルホニル、C₃～C₈シクロアルキルおよびC₅～C₈シクロアルケニル上の適宜の置換基は1～10個の基であり、その各置換基は独立に、水酸基、C₁～C₆アルコキシ、C₃～C₇シクロアルキル、アリールC₁～C₃アルコキシ、NR^aR^b、CO₂R^b、CONR^cR^dまたはハロゲンである。]、

- (15) C₁～C₅ペーフルオロアルキル、
- (16) 1～3個の基で置換されていても良いアリールスルホニルであって、その各置換基が独立にC₁～C₅アルキル、C₁～C₅ペーフルオロアルキル、ニトロ、ハロゲンまたはシアノであるもの；
- (17) 1～4個のヘテロ原子を有する5員もしくは6員の複素環であって、各ヘテロ原子が酸素、硫黄または窒素であり、その複素環が1～4個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に、C₁～C₅アルキル、C₁～C₅アルケニル、C₁～C₅ペーフルオロアルキル、アミノ、C(O)NR^cR^d、シアノ、CO₂R^bまたはハロゲンであり、前記複素環が飽和または部分不飽和であっても良いもの；あるいは

(18) OP(O)(OR^b)₂であり；

R^bは、

- (1) H、
- (2) 置換されていても良いアリール、
- (3) 置換されていても良いC₁～C₁₀アルキル、

(4) 置換されていても良い $C_3 \sim C_{10}$ アルケニル、
 (5) 置換されていても良い $C_3 \sim C_{10}$ アルキニル、
 (6) 置換されていても良い $C_3 \sim C_{15}$ シクロアルキル、
 (7) 置換されていても良い $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルケニルまたは
 (8) 1～4個のヘテロ原子を有する置換されていても良い5員～10員の複素環であって、各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であるものであり；
 前記アリール、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_3 \sim C_{10}$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{15}$ シクロアルキルおよび $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルケニルまたは5員～10員の複素環上の適宜の置換基は1～10個の基であり、その各基は独立に、

- (a) 水酸基、
- (b) $C_1 \sim C_6$ アルキル、
- (c) オキソ、
- (d) $SO_2NR^*R^*$ 、
- (e) アリール $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、
- (f) ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、
- (g) $C_1 \sim C_{12}$ アルコキシ、
- (h) ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、
- (i) アミノ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、
- (j) シアノ、
- (k) メルカブト、
- (l) $(C_1 \sim C_6\text{アルキル}) - S (O)_{n_1} - (C_0 \sim C_6\text{アルキル})$ 、
- (m) 1～4個の基で置換されていても良い $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであつて、その各置換基が独立に R° であるもの、
- (n) $C_5 \sim C_7$ シクロアルケニル、
- (o) ハロゲン、
- (p) $C_1 \sim C_6$ アルカノイルオキシ、
- (q) $C(O)NR^*R^*$ 、
- (r) CO_2R^1 、

(s) ホルミル、

(t) $-NR^x R^x$ 、

(u) 1～4個のヘテロ原子を有する、飽和または部分不飽和であることがで
きる5～9員の複素環であって、各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素で
あり、その複素環が1～5個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立
にR^oであるもの、

(v) 置換されていても良いアリールであって、その適宜の置換基が1, 2－
メチレンジオキシまたは1～5個の基であり、その各置換基が独立にR^oである
もの、

(x) 置換されていても良いアリールC₁～C₃アルコキシであって、その適
宜の置換基が1, 2－メチレンジオキシまたは1～5個の基であり、その各置換
基が独立にR^oであるもの、あるいは

(y) C₁～C₅パーフルオロアルキルであり；

R^oおよびR^dは独立にR^bから選択されるか；あるいはR^cおよびR^dがそ
れらが結合しているNと一体となって、0～2個の別のヘテロ原子を有する3～
10員の環を形成しており、その別のヘテロ原子は独立に酸素、窒素または(O
)_n置換硫黄であり、その環は1～3個の基で置換されていても良く、その各
置換基は独立にR^g、水酸基、チオキソまたはオキソであり；

R^oは

(1) ハロゲン、

(2) C₁～C₇アルキル、

(3) C₁～C₃パーフルオロアルキル、

(4) $-S(O)_m R^i$ 、

(5) シアノ、

(6) ニトロ、

(7) RⁱO(CH₂)_v－、

(8) RⁱCO₂(CH₂)_v－、

(9) RⁱOCO(CH₂)_v－、

(10) 置換されていても良いアリールであって、その適宜の置換基が1～3

個の基であって、その各置換基が独立にハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシまたは水酸基であるもの、

(11) SO₂NR^xR^x、

(12) CO₂R^xまたは

(13) NR^xR^xであり；

R^xは、

(1) C₁～C₄アルキル、

(2) X¹-C₁～C₄アルキル (X¹はOまたはS (O)_mである)、

(3) C₂～C₄アルケニル、

(4) C₂～C₄アルキニル、

(5) C₁～C₃パーフルオロアルキル、

(6) NY³Y⁴ (Y³およびY⁴はそれぞれ独立に水素、C₁～C₅アルキルまたはSO₂R^bである)、

(7) 水酸基、

(8) ハロゲン、

(9) C₁～C₅アルカノイルアミノ、

(10) (C₀～C₄アルキル) CO₂R^a、

(11) (C₀～C₄アルキル) C(O)NR^bR^c、

(12) (C₀～C₄アルキル) NY⁵Y⁶ (Y⁵およびY⁶がそれらが結合しているNと一体となって、0～2個の別のヘテロ原子を有する3～7員環を形成しており、その別のヘテロ原子が独立に酸素、窒素または(O)_m置換硫黄であり、その環が1～3個の基で置換されていても良く、その各置換基は独立にR^dまたはオキソである)、

(13) (C₀～C₄アルキル) NO₂、

(14) (C₀～C₄アルキル) C(O)R₇、

(15) (C₀～C₄アルキル) CN、

(16) オキソ、

(17) (C₀～C₄アルキル) C(O)N(OR^b)R^c、

(18) (C₀～C₄アルキル) C(O)NR^cR^d、

(19) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) NHC (O) OR^b、
 (20) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) NHC (O) NR^c R^d、
 (21) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) OR^a、
 (22) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) OCO₂R^b、
 (23) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) OC (O) NR^c R^d、
 (24) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) C (O) NR^c NR^c R^d、
 (25) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) C (O) NR^c SO₂R^b、
 (26) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) OS (O)_{n-i} R₇、
 (27) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) NR^b S (O)_{n-i} R₇、
 (28) $C_0 \sim C_4$ アルキルハロゲン、
 (29) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) SR^a、
 (30) P (O) (OR^a)₂、
 (31) $C_0 \sim C_4$ アルキルアジド、
 (32) 1～4個の基で置換された $C_0 \sim C_4$ アリールであって、各置換基が独立に S (O)₂ R₇ であるもの、あるいは
 (33) $C_0 \sim C_4$ アリールであって、そのアリール基が 1～4 個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に CO₂R^b、C (O) NR^c R^d、N O₂、ハロゲン、OC (O) R^a、OR^a または $C_1 \sim C_4$ アルキルであるものであり；
 R^a および R^b はそれらが結合している N と一体となって、0～2 個の別のヘテロ原子を有する 3～7 頁環を形成しており、別の各ヘテロ原子は独立に酸素、窒素または (O)_{m-i} 置換硫黄であり、その環は 1～3 個の基で置換されていても良く、その各置換基は独立に R^a またはオキソであり；あるいは
 R^c および R^d はそれぞれ独立に、
 (1) 水素。
 (2) 水酸基、アミノまたは CO₂Rⁱ で置換されていても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル、
 (3) ハロゲン、1, 2-メチレンジオキシ、 $C_1 \sim C_7$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_7$ アルキルまたは $C_1 \sim C_3$ パーフルオロアルキルで置換されていても良いア

リール、

(4) アリールC₁～C₆アルキルであって、そのアリールがC₁～C₃バーフルオロアルキルまたは1, 2-メチレンジオキシで置換されていても良いもの

- 、
(5) C₁～C₆アルコキシカルボニル、
(6) C₁～C₆アルカノイル、
(7) C₁～C₅アルカノイルC₁～C₆アルキル、
(8) アリールC₁～C₆アルコキシカルボニル、
(9) アミノカルボニル、
(10) (C₁～C₅モノアルキル) アミノカルボニル、
(11) (C₁～C₅ジアルキル) アミノカルボニルまたは
(12) CO₂R^bであり；

Rⁱは

- (1) 水素、
(2) C₁～C₃バーフルオロアルキル、
(3) C₁～C₆アルキルまたは

(4) 置換されていても良いアリールC₀～C₆アルキルであって、その適宜のアリール置換基は1～3個の基であり、その各基は独立にハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシまたは水酸基であるものであり；

R^xはC₁～C₄アルキルであり；

mは0～2であり；

m_iは0～2であり；

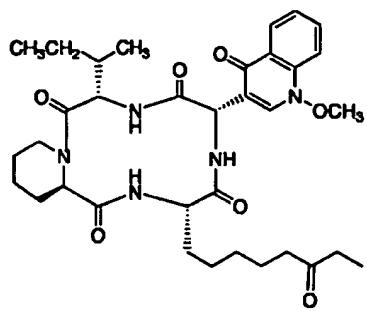
m_i iは0～7であり；

n_i iは0～7であり；

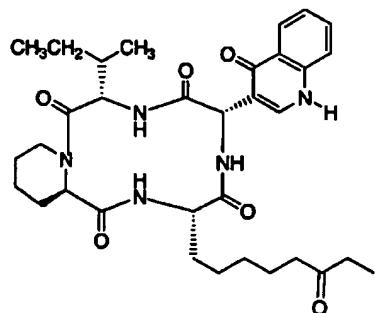
vは0～3であり；

ただし、アピシジン、N-デスマトキシアピシジンならびに化学式 IIA より式 IIB

【化2】



IIIA



IIIB

によって表される化合物は除外される。】

【請求項2】

Xが

- (1) $-\text{CH}_2-$ 、
- (2) $-\text{C}(\text{O})-$ 、
- (3) $-\text{CH}(\text{OR}^a)-$ 、
- (4) $=\text{CH}-$ または
- (5) 非存在

であり；

R_1 が

- (1) R_7 、
- (2) $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、
- (3) CN 、
- (4) CO_2R^b 、
- (5) $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^b)\text{R}^c$ 、

(6) C (O) NR^c R^d、

(7) NHCO₂ R^b、

(8) NHC (O) NR^c R^d、

(9) (C₀~C₄アルキル) OR^a、

(10) (C₀~C₄アルキル) OCO₂ R^b、

(11) (C₀~C₄アルキル) OC (O) NR^c R^d、

(12) C (O) NR^c NR^c R^d、

(13) C (O) NR^c SO₂ R^b、

(21) OS (O) _{n₁} R₇、

(22) NR^b S (O) _{n₁} R₇ (n₁ は 0~2 である)、

(23) 1~4 個の基で置換されていても良いヘテロ原子 1~4 個を有する 3~8 員の複素環であって、前記各置換基が独立に C₁~C₅ アルキル、C₂~C₅ アルケニル、C₁~C₅ パーフルオロアルキル、NR^c R^d、オキソ、チオノ、OR^a、S (O) _{n₁} R^a (n₁ = 0、1 または 2)、C (O) R^a、C (O) NR^c R^d、シアノ、(C₀~C₆ アルキル) アリール、CO₂ R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの；

(24) 1~4 個の基で置換されていても良いヘテロ原子 1~4 個を有する 4~8 員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立に C₁~C₅ アルキル、C₂~C₅ アルケニル、C₁~C₅ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、C (O) NR^c R^d、シアノ、CO₂ R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所で X またはテトラペプチドに結合しているもの；

(25) ヘテロ原子 1~4 個を有する第 2 の 4~8 員の複素環と縮合したヘテロ原子 1~4 個を有する 4~8 員の複素環であって、前記各複素環が独立に 1~4 個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立に C₁~C₅ アルキル、

$C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの

である請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 3】

X が

- (1) $-CH_2-$ 、
- (2) $-C(O)-$ 、
- (3) $-CH(OR^a)-$ 、
- (4) $=CH-$ または
- (5) 非存在

であり；

R_1 が

- (1) R_7 、
- (2) $C(O)R_7$ 、
- (3) CN 、
- (4) CO_2R^b 、
- (5) $C(O)N(OR^b)R^c$ 、
- (6) $C(O)NR^cR^d$ 、
- (7) $NHCO_2R^b$ 、
- (8) $NHC(O)NR^cR^d$ 、
- (9) $(C_0 \sim C_4\text{アルキル})OR^a$ 、
- (10) $(C_0 \sim C_4\text{アルキル})OCO_2R^b$ 、
- (11) $(C_0 \sim C_4\text{アルキル})OC(O)NR^cR^d$ 、
- (12) $C(O)NR^cNR^cR^d$ 、
- (25) $C(O)NR^cSO_2R^b$ 、
- (26) $OS(O)_{n-1}R_7$ 、

(27) $NR^bS(O)_{n_i}R_7$ (n_i は 0 ~ 2 である)、

(28) 1 ~ 4 個の基で置換されていても良いヘテロ原子 1 ~ 4 個を有する 3 ~ 8 員の複素環であって、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、 NR^cR^d 、オキソ、チオノ、 OR^a 、 $S(O)_{n_i}R^a$ ($n_i = 0, 1$ または 2)、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、($C_0 \sim C_6$ アルキル) アリール、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの；

(29) 1 ~ 4 個の基で置換されていても良いヘテロ原子 1 ~ 4 個を有する 4 ~ 8 員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所で X またはテトラペプチドに結合しているもの；

(30) ヘテロ原子 1 ~ 4 個を有する第 2 の 4 ~ 8 員の複素環と縮合したヘテロ原子 1 ~ 4 個を有する 4 ~ 8 員の複素環であって、前記各複素環が独立に 1 ~ 4 個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの

であり；

R_2 が、

(1) 置換されていても良い $C_2 \sim C_{12}$ アルキル、

(2) 置換されていても良い $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、

(3) 置換されていても良いC₂～C₁₂アルキニルまたは
(4) (CH₂)_{n+i}-O-(CH₂)_{m+i} (n+i, m+i=0～7)
であり、前記C₂～C₁₂アルキル、C₂～C₁₂アルケニルおよびC₂～C₁₂アルキニル上の適宜の置換基は1～8個の基であり、各基は独立に、

- (a) CO₂R^a,
- (b) C(O)R^b,
- (c) C(O)N(OR^b)R^c,
- (d) C(O)NR^cR^d,
- (e) C(O)NR^cNR^cR^d,
- (f) C(O)NR^cSO₂R₇,
- (g) C₃～C₈シクロアルキル,
- (h) C₂～C₆アルケニル,
- (i) シアノ,
- (j) =NOR^a,
- (k) =NNR^bR^c,
- (l) =NNR^bS(O)_{n+i}R₇,
- (m) N(OR^b)C(O)NR^bR^c,
- (n) N(OR^b)C(O)R₇,
- (o) NHC(O)N(OR^b)R^c,
- (p) NR^cCO₂R^b,
- (q) NR^cC(O)NR^cR^d,
- (r) NR^cC(S)NR^cR^d,
- (s) NR^cC(O)R₇,
- (t) NR^bS(O)_{n+i}R₇,
- (u) NR^cCH₂CO₂R^a,
- (v) NR^cC(S)R₇,
- (x) NR^cC(O)CH₂OH,
- (y) NR^cC(O)CH₂SH,
- (z) NR^cCH₂CO₂R^a,

(a a) $\text{NR}^c \text{CH}_2 \text{CH}(\text{OH}) \text{R}_7$ 、
 (b b) $\text{NR}^c \text{P}(\text{O})(\text{OR}^a) \text{R}_7$ 、
 (c c) $\text{NY}^1 \text{Y}^2$ (Y^1 および Y^2 は独立に H または $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキルである)、
 (d d) NO_2 、
 (e e) $\text{N}(\text{OR}^b) \text{C}(\text{O}) \text{R}^b$ 、
 (f f) $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルカノイルアミノ、
 (g g) OR^a 、
 (h h) $\text{OS}(\text{O})_{n_1} \text{R}_7$ 、
 (i i) オキソ、
 (j j) $\text{OCO}_2 \text{R}^b$ 、
 (k k) $\text{OC}(\text{O}) \text{NR}^c \text{R}^d$ 、
 (l l) $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^a)_2$ 、
 (mm) $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^a) \text{R}_7$ 、
 (n n) $\text{SC}(\text{O}) \text{R}_7$ 、
 (o o) $\text{S}(\text{O})_{n_1} \text{R}_7$ 、
 (p p) SR_7 、
 (q q) $\text{S}(\text{O})_{n_1} \text{NR}^c \text{R}^d$ 、
 (r r) $\text{NR}^c \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{R}^a$ 、
 (s s) ジアゾ、
 (t t) $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ パーフルオロアルキル、
 (u u) $\text{B}(\text{O})(\text{OR}^a) \text{OR}^a$ 、
 (x x) ハロゲン、
 (y y) アリール ($\text{C}_0 \sim \text{C}_5$ アルキル) (アリールは 1 ~ 3 個の基で置換されても良く、各基は独立に R^f である)、あるいは
 (x x i) 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 頁の複素環であって、各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であり、該複素環が 1 ~ 3 個の基で置換されても良く、その各置換基が独立に R^f であり、前記複素環が飽和または部分不飽和であっても良いもの

である請求項1に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項4】 nが1または2である請求項3に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項5】

Xが

- (1) $-CH_2-$ 、
- (2) $-C(O)-$ または
- (3) 非存在

であり；

R₁が

- (1) R₇、
- (2) C(O)R₇、
- (3) CN、
- (4) CO₂R^b、
- (5) C(O)N(OR^b)R^c、
- (6) C(O)NR^cR^d、
- (7) NHCO₂R^b、
- (8) NHC(O)NR^cR^d、
- (9) (C₀~C₄アルキル)OR^a、
- (10) (C₀~C₄アルキル)OCO₂R^b、
- (11) (C₀~C₄アルキル)OC(O)NR^cR^d、
- (12) C(O)NR^cNR^cR^d、
- (19) C(O)NR^cSO₂R^b、
- (20) OS(O)_niR₇、
- (21) NR^bS(O)_niR₇ (n iは0~2である)、
- (22) 1~4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1~4個を有する3~8員の複素環であって、前記各置換基が独立にC₁~C₅アルキル、C₂~C₅アルケニル、C₁~C₅ペーフルオロアルキル、NR^cR^d、オキソ、チオノ、OR^a、S(O)_niR^a (n i=0、1または2)、C(O)R^a、C(O)

) NR^cR^d 、シアノ、($C_0 \sim C_6$ アルキル)アリール、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの；

(23) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、C(O) NR^cR^d 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているもの；

(24) ヘテロ原子1～4個を有する第2の4～8員の複素環と縮合したヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1～4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、C(O) NR^cR^d 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの

である請求項2に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項6】 nが1または2である請求項5に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項7】

Xが

- (1) $-CH_2-$ 、
- (2) $-C(O)-$ または
- (3) 非存在

であり；

R₁が

- (1) R₇、
- (2) C(O)R₇、
- (15) CO₂R^b、
- (16) C(O)N(OR^b)R^c、
- (17) C(O)NR^cR^d、

(18) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する3～8員の複素環であって、前記各置換基が独立にC₁～C₅アルキル、C₂～C₅アルケニル、C₁～C₅パーフルオロアルキル、NR^cR^d、オキソ、チオノ、OR^a、S(O)_niR^a(n i = 0, 1または2)、C(O)R^a、C(O)NR^cR^d、シアノ、(C₀～C₆アルキル)アリール、CO₂R^bまたはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良いもの；

(19) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立にC₁～C₅アルキル、C₂～C₅アルケニル、C₁～C₅パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、C(O)NR^cR^d、シアノ、CO₂R^bまたはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているもの；

(20) ヘテロ原子1～4個を有する第2の4～8員の複素環と縮合したヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1～4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立にC₁～C₅アルキル、C₂～C₅アルケニル、C₁～C₅パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、C(O)NR^cR^d、シアノ、CO₂R^bまたはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していて

も良いもの

である請求項2に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項8】 nが1または2である請求項7に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項9】

Xが

- (1) $-\text{CH}_2-$ 、
- (2) $-\text{C}(\text{O})-$ または
- (3) 非存在

であり；

R₁が

- (1) R₇、
- (9) C(O)R₇、
- (10) CO₂R^b、
- (11) C(O)N(OR^b)R^c、
- (12) C(O)NR^cR^d、
- (13) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する3～8員の複素環であって、前記各置換基が独立にC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₁～C₆パーカルオロアルキル、NR^cR^d、オキソ、チオノ、OR^a、S(O)_niR^a (n i = 0, 1または2)、C(O)R^a、C(O)NR^cR^d、シアノ、(C₀～C₆アルキル)アリール、CO₂R^bまたはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和ができる、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良いもの；
- (14) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立にC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₁～C₆パーカルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、C(O)NR^cR^d、シアノ、CO₂R^bまたはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和ができる、前記へ

テロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているもの；

(15) ヘテロ原子1～4個を有する第2の4～8員の複素環と縮合したヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1～4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立にC₁～C₅アルキル、C₂～C₅アルケニル、C₁～C₅パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、C(O)NR^d、シアノ、CO₂R^bまたはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良いもの

であり；

R₂が、

- (1) 置換されていても良いC₂～C₁₂アルキル、
- (2) 置換されていても良いC₂～C₁₂アルケニル、
- (3) 置換されていても良いC₂～C₁₂アルキニルまたは
- (4) (CH₂)_{n_ii}-O-(CH₂)_{m_ii} (n_ii, m_ii=0～7)

であり、前記C₂～C₁₂アルキル、C₂～C₁₂アルケニルおよびC₂～C₁₂アルキニル上の適宜の置換基は1～5個の基であり、各基は独立に、

- (a) CO₂R^a、
- (b) C(O)R^b、
- (c) C(O)N(OR^b)R^c、
- (d) C(O)NR^cR^d、
- (e) C(O)NR^cNR^cR^d、
- (f) C(O)NR^cSO₂R₇、
- (g) C₃～C₈シクロアルキル、
- (h) C₂～C₅アルケニル、
- (i) シアノ、
- (j) =NOR^a、

- (k) =NNR^bR^c,
- (l) =NNR^bS(O)_{n-1}R₇,
- (m) N(OR^b)C(O)NR^bR^c,
- (n) N(OR^b)C(O)R₇,
- (o) NHC(O)N(OR^b)R^c,
- (p) NR^cCO₂R^b,
- (q) NR^cC(O)NR^cR^d,
- (r) NR^cC(S)NR^cR^d,
- (s) NR^cC(O)R₇,
- (t) NR^bS(O)_{n-1}R₇,
- (u) NR^cCH₂CO₂R^a,
- (v) NR^cC(S)R₇,
- (x) NR^cC(O)CH₂OH,
- (y) NR^cC(O)CH₂SH,
- (z) NR^cCH₂CO₂R^a,
- (aa) NR^cCH₂CH(OH)R₇,
- (bb) NR^cP(O)(OR^a)R₇,
- (cc) NY¹Y² (Y¹およびY²は独立にHまたはメチルである),
- (dd) NO₂,
- (ee) N(OR^b)C(O)R^b,
- (ff) C₁~C₃アルカノイルアミノ,
- (gg) OR^a,
- (hh) OS(O)_{n-1}R₇,
- (ii) オキソ,
- (jj) OCO₂R^b,
- (kk) OC(O)NR^cR^d,
- (ll) P(O)(OR^a)₂,
- (mm) P(O)(OR^a)R₇,
- (nn) SC(O)R₇,

- (o o) S (O)_n R₇、
- (p p) S R₇、
- (q q) S (O)_n NR^c R^d、
- (r r) NR^c CH₂ CO₂ R^a、
- (s s) ジアゾ、
- (t t) C₁~C₅パーフルオロアルキル、
- (u u) B (O) (OR^a) OR^a、
- (z z) ハロゲン、
- (a a a) アリール (C₀~C₅アルキル) (アリールは1~3個の基で置換されていても良く、各基は独立にR^fである)、あるいは
(x x i i) 1~4個のヘテロ原子を有する3~6員の複素環であって、各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であり、該複素環が1~3個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立にR^fであり、前記複素環が飽和または部分不飽和であっても良いもの

である請求項2に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項10】 nが1または2である請求項9に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項11】

R₃がそれぞれ独立に、

- (1) 水素または
- (2) ハロゲン、
- (3) OR^a、
- (4) C₁~C₄アルキルまたは
- (5) C₁~C₄アリールであり；

R^aが

- (1) 水素、
- (2) 置換されていても良いC₁~C₆アルキル、
- (8) 置換されていても良いC₃~C₆アルケニル、
- (9) 置換されていても良いC₂~C₄アルカノイル、

- (5) 置換されていても良いC₃～C₄アルケノイル、
- (6) 置換されていても良いアロイル、
- (7) 置換されていても良いアリール、
- (8) 置換されていても良いC₅～C₆シクロアルカノイル、
- (9) 置換されていても良いC₁～C₄アルキルスルホニル、
- (10) 置換されていても良いC₅～C₆シクロアルキル、
- (15) 置換されていても良いC₅～C₆シクロアルケニル、

[前記C₁～C₆アルキル、C₃～C₆アルケニル、C₂～C₄アルカノイル、C₃～C₄アルケノイル、アロイル、アリール、C₅～C₆シクロアルカノイル、C₁～C₄アルキルスルホニル、C₅～C₆シクロアルキルおよびC₅～C₆シクロアルケニル上の適宜の置換基は1～10個の基であり、その各置換基は独立に、水酸基、メトキシ、アリールメトキシ、NR^xR^x、CO₂R^b、CO NR^cR^dまたはハロゲンである。]、

(16) CF₃、

(17) 1～3個の基で置換されていても良いアリールスルホニルであって、その各置換基が独立にメチル、CF₃、ニトロ、ハロゲンまたはシアノであるもの；あるいは

(18) 1～3個のヘテロ原子を有する5員もしくは6員の複素環であって、各ヘテロ原子が酸素、硫黄または窒素であり、その複素環が1～3個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に、メチル、CF₃、NMe₂、C(O)NR^cR^d、シアノ、CO₂R^bまたはハロゲンであり、前記複素環が飽和または部分不飽和であっても良いもの

である請求項1に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項12】

R₃がそれぞれ独立に、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) OR^a、
- (4) C₁～C₄アルキルまたは

(5) $C_1 \sim C_4$ アリールであり；

R^a が

(1) 水素、

(2) 置換されていても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(10) 置換されていても良い $C_3 \sim C_6$ アルケニル、

(11) 置換されていても良い $C_2 \sim C_4$ アルカノイル、

(5) 置換されていても良い $C_3 \sim C_4$ アルケノイル、

(6) 置換されていても良いアロイル、

(7) 置換されていても良いアリール、

(8) 置換されていても良い $C_5 \sim C_6$ シクロアルカノイル、

(9) 置換されていても良い $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル、

(10) 置換されていても良い $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル、

(15) 置換されていても良い $C_5 \sim C_6$ シクロアルケニル、

[前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルカノイル、 $C_3 \sim C_4$ アルケノイル、 アロイル、 アリール、 $C_5 \sim C_6$ シクロアルカノイル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル、 $C_5 \sim C_6$ シクロアルキルおよび $C_5 \sim C_6$ シクロアルケニル上の適宜の置換基は 1～10 個の基であり、 その各置換基は独立に、 水酸基、 メトキシ、 アリールメトキシ、 $NR^x R^x$ 、 $CO_2 R^b$ 、 $CO NR^c R^d$ またはハロゲンである。]、

(16) CF_3 、

(17) 1～3 個の基で置換されていても良いアリールスルホニルであって、 その各置換基が独立にメチル、 CF_3 、 ニトロ、 ハロゲンまたはシアノであるもの； あるいは

(18) 1～3 個のヘテロ原子を有する 5 員もしくは 6 員の複素環であって、 各ヘテロ原子が酸素、 硫黄または窒素であり、 その複素環が 1～3 個の基で置換されていても良く、 その各置換基が独立に、 メチル、 CF_3 、 NMe_2 、 $C(O)NR^c R^d$ 、 シアノ、 $CO_2 R^b$ またはハロゲンであり、 前記複素環が飽和または部分不飽和であっても良いものであり；

X が

- (1) $-CH_2-$ 、
- (2) $-C(O)-$ 、
- (3) $=CH-$ または
- (5) 非存在

であり；

R_1 が

- (1) R_7 、
- (2) $C(O)R_7$ 、
- (3) CN 、
- (4) CO_2R^b 、
- (5) $C(O)N(OR^b)R^c$ 、
- (6) $C(O)NR^cR^d$ 、
- (7) NHO_2R^b 、
- (8) $NHC(O)NR^cR^d$ 、
- (9) $(C_0 \sim C_4 \text{アルキル})OR^a$ 、
- (10) $(C_0 \sim C_4 \text{アルキル})OCO_2R^b$ 、
- (11) $(C_0 \sim C_4 \text{アルキル})OC(O)NR^cR^d$ 、
- (12) $C(O)NR^cNR^cR^d$ 、
- (19) $C(O)NR^cSO_2R^b$ 、
- (20) $OS(O)_{n_i}R_7$ 、
- (21) $NR^bS(O)_{n_i}R_7$ (n_i は 0 ~ 2 である)、
- (22) 1 ~ 4 個の基で置換されていても良いヘテロ原子 1 ~ 4 個を有する 3 ~ 8 員の複素環であって、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ パーフルオロアルキル、 NR^cR^d 、オキソ、チオノ、 OR^a 、 $S(O)_{n_i}R^a$ ($n_i = 0, 1$ または 2)、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 $(C_0 \sim C_6 \text{アルキル})\text{アリール}$ 、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの；

(23) 1~4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1~4個を有する4~8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立にC₁~C₅アルキル、C₂~C₅アルケニル、C₁~C₅パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、C(O)NR^cR^d、シアノ、CO₂R^bまたはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良く、前記ベンゼン/複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているもの；

(24) ヘテロ原子1~4個を有する第2の4~8員の複素環と縮合したヘテロ原子1~4個を有する4~8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1~4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立にC₁~C₅アルキル、C₂~C₅アルケニル、C₁~C₅パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、C(O)NR^cR^d、シアノ、CO₂R^bまたはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良いもの

である請求項11に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項13】 nが1または2である請求項12に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項14】

R₃がそれぞれ独立に、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) OR^a、
- (4) C₁~C₄アルキルまたは
- (5) C₁~C₄アリールであり；

R^aが

- (1) 水素、
- (5) 置換されていても良いC₁~C₆アルキル、

- (6) 置換されていても良いC₃～C₆アルケニル、
- (7) 置換されていても良いC₂～C₄アルカノイル、
- (5) 置換されていても良いC₃～C₄アルケノイル、
- (6) 置換されていても良いアロイル、
- (7) 置換されていても良いアリール、
- (8) 置換されていても良いC₅～C₆シクロアルカノイル、
- (9) 置換されていても良いC₁～C₄アルキルスルホニル、
- (10) 置換されていても良いC₅～C₆シクロアルキル、
- (15) 置換されていても良いC₅～C₆シクロアルケニル、

〔前記C₁～C₆アルキル、C₃～C₆アルケニル、C₂～C₄アルカノイル、C₃～C₄アルケノイル、アロイル、アリール、C₅～C₆シクロアルカノイル、C₁～C₄アルキルスルホニル、C₅～C₆シクロアルキルおよびC₅～C₆シクロアルケニル上の適宜の置換基は1～10個の基であり、その各置換基は独立に、水酸基、メトキシ、アリールメトキシ、NR^aR^b、CO₂R^b、CO NR^cR^dまたはハロゲンである。〕、

- (16) CF₃、
- (17) 1～3個の基で置換されていても良いアリールスルホニルであって、その各置換基が独立にメチル、CF₃、ニトロ、ハロゲンまたはシアノであるもの；あるいは

(18) 1～3個のヘテロ原子を有する5員もしくは6員の複素環であって、各ヘテロ原子が酸素、硫黄または窒素であり、その複素環が1～3個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に、メチル、CF₃、NMe₂、C(O)NR^cR^d、シアノ、CO₂R^bまたはハロゲンであり、前記複素環が飽和または部分不飽和であっても良いものであり；

Xが

- (1) -CH₂-、
- (5) -C(O)-、
- (6) =CH-または
- (7) 非存在

であり；

R₁が

- (1) R₇,
- (2) C(O)R₇,
- (21) CO₂R^b,
- (22) C(O)N(OR^b)R^c,
- (23) C(O)NR^cR^d,

(24) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する3～8員の複素環であって、前記各置換基が独立にC₁～C₅アルキル、C₂～C₅アルケニル、C₁～C₅パーフルオロアルキル、NR^cR^d、オキソ、チオノ、OR^a、S(O)_{n+1}R^a(n i = 0, 1または2)、C(O)R^a、C(O)NR^cR^d、シアノ、(C₀～C₆アルキル)アリール、CO₂R^bまたはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良いもの；

(25) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立にC₁～C₅アルキル、C₂～C₅アルケニル、C₁～C₅パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、C(O)NR^cR^d、シアノ、CO₂R^bまたはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているもの；

(26) ヘテロ原子1～4個を有する第2の4～8員の複素環と縮合したヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1～4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立にC₁～C₅アルキル、C₂～C₅アルケニル、C₁～C₅パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、C(O)NR^cR^d、シアノ、CO₂R^bまたはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそ

れぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良いもの

である請求項11に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項15】 nが1または2である請求項14に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項16】

R_eがそれぞれ独立に、

- (1) O、
- (2) Sまたは
- (3) Hであり；

Xが

- (1) -CH₂-、
- (2) -C(O)-、
- (5) =CH-または
- (6) 非存在

であり；

R₁が

- (1) R₇、
- (2) C(O)R₇、
- (3) CN、
- (4) CO₂R^b、
- (5) C(O)N(OR^b)R^c、
- (6) C(O)NR^cR^d、
- (7) NHCO₂R^b、
- (8) NHC(O)NR^cR^d、
- (9) (C₀~C₄アルキル)OR^a、
- (10) (C₀~C₄アルキル)OCO₂R^b、
- (11) (C₀~C₄アルキル)OC(O)NR^cR^d、
- (12) C(O)NR^cNR^cR^d、

(13) $C(O)NR^cSO_2R^b$ 、

(19) $OS(O)_{n+1}R_7$ 、

(20) $NR^bS(O)_{n+1}R_7$ (n_i は0~2である)、

(21) 1~4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1~4個を有する3~8員の複素環であって、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、 NR^cR^d 、オキソ、チオノ、 OR^a 、 $S(O)_{n+1}R^a$ ($n_i = 0, 1$ または2)、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、($C_0 \sim C_6$ アルキル)アリール、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和ができる、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの；

(22) 1~4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1~4個を有する4~8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和ができる、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良く、前記ベンゼン//複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているもの；

(23) ヘテロ原子1~4個を有する第2の4~8員の複素環と縮合したヘテロ原子1~4個を有する4~8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1~4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和ができる、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの

である請求項1に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項17】 n が1または2である請求項16に記載の化合物または該

化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 18】

R₃ がそれぞれ独立に、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) OR^a、
- (4) C₁～C₄ アルキルまたは
- (5) C₁～C₄ アリールであり；

R₆ がそれぞれ独立に、

- (1) O、
- (2) S または
- (3) H であり；

X が

- (1) -CH₂-、
- (2) -C(O)-、
- (3) =CH- または
- (5) 非存在

であり；

R₁ が

- (1) R₇、
- (2) C(O)R₇、
- (3) CN、
- (4) CO₂R^b、
- (5) C(O)N(OR^b)R^c、
- (6) C(O)NR^cR^d、
- (7) NHCO₂R^b、
- (8) NHC(O)NR^cR^d、
- (9) (C₀～C₄ アルキル) OR^a、
- (10) (C₀～C₄ アルキル) OCO₂R^b、

(11) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) $OC(O)NR^cR^d$ 、
 (12) $C(O)NR^cNR^cR^d$ 、
 (19) $C(O)NR^cSO_2R^b$ 、
 (20) $OS(O)_{n_i}R_7$ 、
 (21) $NR^bS(O)_{n_i}R_7$ (n_i は 0~2 である)、
 (22) 1~4 個の基で置換されていても良いヘテロ原子 1~4 個を有する 3~8 員の複素環であって、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、 NR^cR^d 、オキソ、チオノ、 OR^a 、 $S(O)_{n_i}R^a$ ($n_i = 0, 1$ または 2)、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、($C_0 \sim C_6$ アルキル) アリール、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの；
 (23) 1~4 個の基で置換されていても良いヘテロ原子 1~4 個を有する 4~8 員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所で X またはテトラペプチドに結合しているもの；
 (24) ヘテロ原子 1~4 個を有する第 2 の 4~8 員の複素環と縮合したヘテロ原子 1~4 個を有する 4~8 員の複素環であって、前記各複素環が独立に 1~4 個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの

である請求項16に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項19】 nが1または2である請求項18に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項20】 Xが好ましくは-CH₂-である請求項1に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項21】 Xが好ましくは-C(O)-である請求項1に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項22】 Xが好ましくは非存在である請求項1に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項23】 R₁が好ましくは1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する3～8員の複素環であって、前記各置換基が独立にC₁～C₅アルキル、C₂～C₅アルケニル、C₁～C₅バーフルオロアルキル、NR^cR^d、オキソ、チオノ、OR^a、S(O)_{n+1}R^b(n i=0、1または2)、C(O)R^a、C(O)NR^cR^d、シアノ、(C₀～C₆アルキル)アリール、CO₂R^bまたはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良いものである請求項1に記載の化合物。

【請求項24】 R₁が好ましくは1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立にC₁～C₅アルキル、C₂～C₅アルケニル、C₁～C₅バーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、C(O)NR^cR^d、シアノ、CO₂R^bまたはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良く、前記ベンゼン/複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているものである請求項1に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項25】 R₁が好ましくはヘテロ原子1～4個を有する第2の4～8員の複素環と縮合したヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環であって

、前記各複素環が独立に1～4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立にC₁～C₅アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₁～C₅ペーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、C(O)NR^cR^d、シアノ、CO₂R^bまたはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良いものである請求項1に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項26】 治療上有効量の請求項1に記載の化合物および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項27】 原虫感染の治疗方法であって、処置を必要とする宿主に対して、感染原虫のヒストンデアセチラーゼ活性を阻害する上で有効であって、無毒な量の請求項1に記載の組成物を投与する段階を有する方法。

【請求項28】 原虫感染の予防方法であって、無毒性で有効予防量の請求項1に記載の組成物を宿主に投与する段階を有する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は抗原虫剤に関する。詳細には本発明は、原虫によるヒストンデアセチラーゼ活性を治療的に阻害するアビシジンから誘導される環状テトラペプチド化合物に関する。

【0002】

(背景技術)

寄生原虫は、ヒトおよび動物における非常に多様な感染の原因となっている。その疾患の多くが宿主にとって生命を脅かすものであり、畜産業においてかなりの経済的損失を生み出している。マラリアは、その疾患を撲滅すべく国際的にかなりの尽力が行われているにも拘わらず、ヒトに対する重大な健康上の脅威となっている。i) *Trypanosoma cruzi*によって生じるシャーガス病およびii) *T. brucei*によって生じるアフリカ睡眠症などのトリパノソーマ病は、アフリカや南アメリカでは珍しいものではない。さらに、免疫的に無防備状態の宿主においてニューモシスチスカリニー、トキソプラズマ原虫およびクリプトスピロジウム類によって生じる日和見感染は、先進国において徐々に重大な問題となりつつある。

【0003】

経済的に非常に重要な原虫感染はコクシジウム病であり、これはエイメリア属の原虫による感染によって蔓延している家畜の疾患である。エイメリア類の最も重要なものを挙げると家禽のものがある。すなわち、*E. tenella*、*E. acervulina*、*E. necatrix*、*E. praecox*、*E. mitis*、*E. brunetti*および*E. maxima*などがある。コクシジウム症によって家禽での罹患率および死亡率が高レベルになり、かなりの経済的損失を生じる場合がある。

【0004】

シャーガス病などの一部の原虫病では、満足な治療法がない。他の原虫病では、原虫の薬剤耐性株が生じる場合があるか、すでに生じている。従って、新規かつ有効な抗原虫剤を確認することが現在もなお望まれている。しかしながらほと

んどの場合、驟虫薬の発見は寄生虫の一群に対する天然物および合成化合物の生物スクリーニングによる無作為かつ煩雑な方法により発見された。抗原虫剤の具体的標的を確認し、スクリーニングプロセスに組み込むことができるのであれば、薬剤発見は大幅に促進され、より直接的となり得る。

【0005】

ヒストンデアセチラーゼ（「HDA」）およびヒストンアセチルトランスフェラーゼ（「HAT」）は相互に、ヒストン類のアセチル化の正味の水準を制御する。HDA作用の阻害によって、過アセチル化ヒストン類の蓄積が生じ、それが遺伝子発現の変化、細胞分化および細胞周期停止などの各種細胞応答において示唆される。最近、トリコスタチン（trichostatin）Aおよびトラポキシン（trapoxin）Aがそれぞれ、哺乳動物HDAの可逆的および不可逆的阻害剤であることが報告されている（例えば、Yoshida et al., BioAssays, 17(5), 423-430 (1995)）。トリコスタチンAはさらに、部分精製酵母HDAを阻害することも報告されている（Sanchez del Pino et al., Biochem. J., 303, 723-729 (1994)）。

トリコスタチンAは抗真菌性抗生物質であり、i) 抗トリコモナス活性ならびにマウス赤血白血病細胞における細胞分化活性を有すること、ならびに ii) sis -形質転換線維芽細胞において表現型復帰を誘導する能力を有することが示されている（例えば、米国特許4 2 1 8 4 7 8号；Yoshida et al., BioAssays, 17(5), 423-430 (1995)；およびこれら文献で引用の参考文献参照）。環状テトラペプチドであるトラポキシンAは、v-sis -形質転換N1H3T3細胞の形態復帰を誘導する（Yoshida and Sugita, Jap. J. Cancer Res., 83(4), 324-328 (1992)）。

【0006】

癌研究の標的としてのHDA阻害は文献に報告されている（Saito et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA, 96, 4592-4597 (1999)；Bernardi et al., Amino Acids 6, 315-318 (1994)；およびR. E. Shute et al., J. Med. Chem. 30, 71-78 (1987)）。

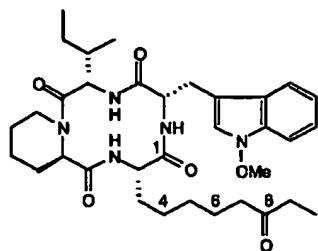
【0007】

米国特許5 6 2 0 9 5 3号には、アビシジンを含む新規な環状テトラペプチド

が記載されている。アピシジン [シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Phe-L-2-アミノ-8-オキソデカノイル)] は、フザリウム真菌の発酵培養物から単離されるスペクトルの広い抗原虫、抗真菌および抗腫瘍薬である。

【0008】

【化3】



【0009】

それにも拘わらず、新規な抗原虫化合物の開発が望まれている。本発明者らは、構造的にトラポキシンAに関連するアピシジンから誘導される多くの環状テトラペプチド類がヒストンデアセチラーゼの阻害剤であって、抗原虫活性を有することを見いだした。

【0010】

(発明の開示)

本発明は、新規な環状テトラペプチド類およびそのテトラペプチド類を含む医薬組成物に関する。本発明はさらに、原虫感染を患う宿主に対して、治療上有効量のヒストンデアセチラーゼ阻害性化合物を投与することで原虫感染を治療する方法に関する。さらに本発明は、ヒストンデアセチラーゼ活性を阻害し、抗原虫剤として有効な公知の環状テトラペプチド類の使用に関するものである。

【0011】

本発明は、i) アピシジンに関する新規な抗原虫、抗真菌および抗腫瘍薬剤、ii) そのような新規薬剤の製造方法、iii) そのような新規薬剤を含む組成物、iv) ヒトおよび動物におけるマラリアなどの寄生虫感染の治療におけるそのような新規薬剤の使用、v) 癌治療におけるそのような薬剤の使用に関するものである。

【0012】

癌治療において本発明の化合物は、細胞増殖抑止剤として、異常細胞の分化または増殖を治療する薬剤として、腫瘍形成に対する薬剤として、あるいは癌化学療法における抗分裂剤として用いることができる。

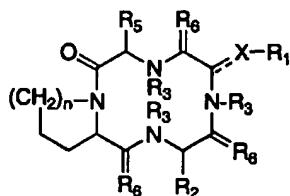
【0013】

(発明を実施するための最良の形態)

1 実施態様によると 1 様において本発明は、下記式 I によって表される新規な環状テトラペプチドまたはその化合物の医薬的許容される塩に関する。

【0014】

【化4】



I

式中、

Xは

- (1) -CH₂-、
- (2) -C(O)-、
- (3) -CH(OR^a)-、
- (4) =CH-または
- (5) 非存在

であり；

nは

- (1) 1 または
- (2) 2

であり；

R₁は

- (1) R_7 、
- (2) $C(O)R_7$ 、
- (3) CN、
- (4) CO_2R^b 、
- (5) $C(O)N(OR^b)R^c$ 、
- (6) $C(O)NR^cR^d$ 、
- (7) $NHCO_2R^b$ 、
- (8) $NHC(O)NR^cR^d$ 、
- (9) $(C_0 \sim C_4 \text{アルキル})OR^a$ 、
- (10) $(C_0 \sim C_4 \text{アルキル})OCO_2R^b$ 、
- (11) $(C_0 \sim C_4 \text{アルキル})OC(O)NR^cR^d$ 、
- (12) $C(O)NR^cNR^cR^d$ 、
- (13) $C(O)NR^cSO_2R^b$ 、
- (14) $OS(O)_{n_i}R_7$ 、
- (15) $NR^bS(O)_{n_i}R_7$ (n_i は0~2である)、
- (16) 1~4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1~4個を有する3~8員の複素環であって、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、 NR^cR^d 、オキソ、チオノ、 OR^a 、 $S(O)_{n_i}R^a$ ($n_i = 0, 1$ または2)、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 $(C_0 \sim C_6 \text{アルキル})\text{アリール}$ 、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの；
- (17) 1~4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1~4個を有する4~8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基

を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているもの；

(18) ヘテロ原子1～4個を有する第2の4～8員の複素環と縮合したヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1～4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立にC₁～C₅アルキル、C₂～C₅アルケニル、C₁～C₅バーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、C(O)NR^cR^d、シアノ、CO₂R^bまたはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良いもの

であり；

R₂は、

- (1) 置換されていても良いC₂～C₁₂アルキル、
- (2) 置換されていても良いC₂～C₁₂アルケニル、
- (3) 置換されていても良いC₂～C₁₂アルキニルまたは
- (4) (CH₂)_{n_ii}-O-(CH₂)_{m_ii} (n_ii, m_ii=0～7)

であり、前記アルキル、アルケニルおよびアルキニル上の適宜の置換基は1～8個の基であり、各基は独立に、

- (a) CO₂R^a、
- (b) C(O)R^b、
- (c) C(O)N(OR^b)R^c、
- (d) C(O)NR^cR^d、
- (e) C(O)NR^cNR^cR^d、
- (f) C(O)NR^cSO₂R₇、
- (g) C₃～C₈シクロアルキル、
- (h) C₂～C₅アルケニル、
- (i) シアノ、
- (j) =NOR^a、
- (k) =NNR^bR^c、

(l) =NNR^bS(O)_{n-1}R₇,
 (m) N(OR^b)C(O)NR^bR^c,
 (n) N(OR^b)C(O)R₇,
 (o) NHC(O)N(OR^b)R^c,
 (p) NR^cCO₂R^b,
 (q) NR^cC(O)NR^cR^d,
 (r) NR^cC(S)NR^cR^d,
 (s) NR^cC(O)R₇,
 (t) NR^bS(O)_{n-1}R₇,
 (u) NR^cCH₂CO₂R^a,
 (v) NR^cC(S)R₇,
 (x) NR^cC(O)CH₂OH,
 (y) NR^cC(O)CH₂SH,
 (z) NR^cCH₂CO₂R^a,
 (aa) NR^cCH₂CH(OH)R₇,
 (bb) NR^cP(O)(OR^a)R₇,
 (cc) NY¹Y² (Y¹およびY²は独立にHまたはC₁~C₁₀アルキル
 である),
 (dd) NO₂,
 (ee) N(OR^b)C(O)R^b,
 (ff) C₁~C₁₀アルカノイルアミノ,
 (gg) OR^a,
 (hh) OS(O)_{n-1}R₇,
 (ii) オキソ,
 (jj) OCO₂R^b,
 (kk) OC(O)NR^cR^d,
 (ll) P(O)(OR^a)₂,
 (mm) P(O)(OR^a)R₇,
 (nn) SC(O)R₇,

(o o) S (O)_{n-1} R₇、
(p p) S R₇、
(q q) S (O)_{n-1} NR^c R^d、
(r r) NR^c CH₂ CO₂ R^a、
(s s) ジアゾ、
(t t) C₁～C₅ パーフルオロアルキル、
(u u) B (O) (OR^a) OR^a、
(v v) ハロゲン、
(w w) アリール (C₀～C₅ アルキル) (アリールは1～3個の基で置換されても良く、各基は独立にR^fである)、あるいは

(x x) 1～4個のヘテロ原子を有する3～8員の複素環であって、各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であり、該複素環が1～3個の基で置換されても良く、その各置換基が独立にR^fであり、前記複素環が飽和または部分不飽和であっても良いもの

であり；

R₃はそれぞれ独立に、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) OR^a、
- (4) C₁～C₄ アルキルまたは
- (5) C₁～C₄ アリールであり；

R₅は

- (1) イソプロピルまたは
- (2) sec-ブチルであり；

R₆はそれぞれ独立に、

- (1) O、
- (2) S または
- (3) H であり；

R₇は

- (1) 水素、
- (2) 置換されていても良い $C_2 \sim C_{10}$ アルキル、
- (3) 置換されていても良い $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、
- (4) 置換されていても良い $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、
- (5) 置換されていても良い $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、
- (6) 置換されていても良い $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル、
- (7) 置換されていても良いアリール；

〔前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリール上の適宜の置換基は1～4個の基であり、その各基は独立に、

- (a) $C_1 \sim C_5$ アルキル、
- (b) $X^1 - C_1 \sim C_{10}$ アルキル (X^1 はOまたはS (O_n である))

- (c) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

- (d) 水酸基、

- (e) ハロゲン、

- (f) シアノ、

- (g) カルボキシ、

(h) NY^1Y^2 (Y^1 および Y^2 は独立にHまたは $C_1 \sim C_{10}$ アルキルである)、

- (i) ニトロ、

- (j) $C_1 \sim C_{10}$ アルカノイルアミノ、

(k) アロイルアミノであって、前記アロイルが1～3個の基で置換されていても良く、各置換基が独立に R^{f1} であり、 R^{f1} が(14)、(26)、(27)および(32)を除く R^f についての以下の定義のいずれかによって定義されるもの：

- (l) オキソ、

(m) アリール $C_6 \sim C_{10}$ アルキルであって、前記アリールが1～3個の基で置換されていても良く、各置換基が独立に R^{f1} であるもの；

- (n) $C_1 \sim C_5$ バーフルオロアルキル、

(o) $N(OR^b)C(O)R_7$, であって、 R_7 が (1) ~ (7) (n) の R_7 についての上記の定義および (8) ~ (12) の R_7 についての下記の定義のいずれかであるもの、あるいは

(p) $NR^cC(O)R_7$, である。] ;

(8) 1~4 個のヘテロ原子を有する 5~10 員の複素環であって、各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であり、該複素環が 1~3 個の基で置換されても良く、その各置換基が独立に R^{f_1} であり、前記複素環が飽和または部分不飽和であっても良いもの；

(9) ヘテロ原子 1~4 個を有する 5~10 員の複素環と縮合したベンゼン環であって、各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記複素環が 1~3 個の基で置換されても良く、その各置換基が独立に R^{f_1} であり、前記複素環が飽和または部分不飽和であっても良いもの；

(10) ヘテロ原子 1~4 個を有する第 2 の 5~10 員の複素環と縮合したヘテロ原子 1~4 個を有する 5~10 員の複素環であって、前記いずれの複素環においても各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記第 2 の複素環が 1~3 個の基で置換されても良く、その各置換基が独立に R^{f_1} であり、各複素環が独立に飽和または部分不飽和であることができるもの；

(11) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環と縮合したベンゼン環であって、そのシクロアルキル環が 1~3 個の基で置換されても良く、その各置換基が独立に R^{f_1} であり、前記シクロアルキル環が飽和または部分不飽和であっても良いもの；あるいは

(12) ヘテロ原子 1~4 個を有する 5~10 員の複素環であって、各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記複素環が $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環と縮合しており、そのシクロアルキル環が 1~3 個の基で置換されても良く、その各置換基が独立に R^{f_1} であり、前記シクロアルキル環が飽和または部分不飽和であっても良いものであり；

R^a は

- (1) 水素、
- (2) 置換されても良い $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、

- (3) 置換されていても良い $C_3 \sim C_{10}$ アルケニル、
- (4) 置換されていても良い $C_3 \sim C_{10}$ アルキニル、
- (5) 置換されていても良い $C_1 \sim C_{10}$ アルカノイル、
- (6) 置換されていても良い $C_3 \sim C_{10}$ アルケノイル、
- (7) 置換されていても良い $C_3 \sim C_{10}$ アルキノイル、
- (8) 置換されていても良いアロイル、
- (9) 置換されていても良いアリール、
- (10) 置換されていても良い $C_3 \sim C_7$ シクロアルカノイル、
- (11) 置換されていても良い $C_5 \sim C_7$ シクロアルケノイル、
- (12) 置換されていても良い $C_1 \sim C_{10}$ アルキルスルホニル、
- (13) 置換されていても良い $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、
- (14) 置換されていても良い $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル、

[前記 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_3 \sim C_{10}$ アルキニル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルカノイル、 $C_3 \sim C_{10}$ アルケノイル、 $C_3 \sim C_{10}$ アルキノイル、アロイル、アリール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルカノイル、 $C_5 \sim C_7$ シクロアルケノイル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルスルホニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルおよび $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル上の適宜の置換基は1～10個の基であり、その各置換基は独立に、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、アリール $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $NR^x R^y$ 、 $CO_2 R^b$ 、 $CONR^c R^d$ またはハロゲンである。]、

- (15) $C_1 \sim C_5$ ペーフルオロアルキル、
- (16) 1～3個の基で置換されていても良いアリールスルホニルであって、その各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_1 \sim C_5$ ペーフルオロアルキル、ニトロ、ハロゲンまたはシアノであるもの；
- (17) 1～4個のヘテロ原子を有する5員もしくは6員の複素環であって、各ヘテロ原子が酸素、硫黄または窒素であり、その複素環が1～4個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ ペーフルオロアルキル、アミノ、 $C(O) NR^c R^d$ 、シアノ、 $CO_2 R^b$ またはハロゲンであり、前記複素環が飽和または部分不飽和で

あっても良いもの；あるいは

(18) $OP(O)(OR^b)_2$ であり；

R^b は、

- (1) H、
- (2) 置換されていても良いアリール、
- (3) 置換されていても良い $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、
- (4) 置換されていても良い $C_3 \sim C_{10}$ アルケニル、
- (5) 置換されていても良い $C_3 \sim C_{10}$ アルキニル、
- (6) 置換されていても良い $C_3 \sim C_{15}$ シクロアルキル、
- (7) 置換されていても良い $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルケニルまたは
- (8) 1～4個のヘテロ原子を有する置換されていても良い5員～10員の複素環であって、各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であるものであり；

前記アリール、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_3 \sim C_{10}$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{15}$ シクロアルキルおよび $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルケニルまたは5員～10員の複素環上の適宜の置換基は1～10個の基であり、その各基は独立に、

- (a) 水酸基、
- (b) $C_1 \sim C_6$ アルキル、
- (c) オキソ、
- (d) $SO_2NR^xR^x$ 、
- (e) アリール $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、
- (f) ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、
- (g) $C_1 \sim C_{12}$ アルコキシ、
- (h) ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、
- (i) アミノ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、
- (j) シアノ、
- (k) メルカブト、
- (l) $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) - S (O)_{n-1} - (C_0 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
- (m) 1～4個の基で置換されていても良い $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであつ

て、その各置換基が独立に R° であるもの、

(n) $C_5 \sim C_7$ シクロアルケニル、

(o) ハロゲン、

(p) $C_1 \sim C_5$ アルカノイルオキシ、

(q) $C(O)NR^xR^x$ 、

(r) CO_2R^1 、

(s) ホルミル、

(t) $-NR^xR^x$ 、

(u) 1～4個のヘテロ原子を有する、飽和または部分不飽和であることができる5～9員の複素環であって、各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であり、その複素環が1～5個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に R° であるもの、

(v) 置換されていても良いアリールであって、その適宜の置換基が1, 2-メチレンジオキシまたは1～5個の基であり、その各置換基が独立に R° であるもの、

(x) 置換されていても良いアリール $C_1 \sim C_3$ アルコキシであって、その適宜の置換基が1, 2-メチレンジオキシまたは1～5個の基であり、その各置換基が独立に R° であるもの、あるいは

(y) $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキルであり；

R° および R^d は独立に R^b から選択されるか；あるいは R^c および R^d がそれらが結合しているNと一体となって、0～2個の別のヘテロ原子を有する3～10員の環を形成しており、その別のヘテロ原子は独立に酸素、窒素または $(O)_{n-1}$ 置換硫黄であり、その環は1～3個の基で置換されていても良く、その各置換基は独立に R^e 、水酸基、チオキソまたはオキソであり；

R° は

(1) ハロゲン、

(2) $C_1 \sim C_7$ アルキル、

(3) $C_1 \sim C_3$ パーフルオロアルキル、

(4) $-S(O)_mR^1$ 、

(5) シアノ、
 (6) ニトロ、
 (7) $R^1O(CH_2)_n-$ 、
 (8) $R^1CO_2(CH_2)_n-$ 、
 (9) $R^1OCO(CH_2)_n-$ 、
 (10) 置換されていても良いアリールであって、その適宜の置換基が1～3個の基であって、その各置換基が独立にハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシまたは水酸基であるもの、
 (11) $SO_2NR^xR^x$ 、
 (12) CO_2R^x または
 (13) NR^xR^x であり；
 R^fは、
 (1) C₁～C₄アルキル、
 (2) X¹—C₁～C₄アルキル (X¹はOまたはS (O)_{m1}である)、
 (3) C₂～C₄アルケニル、
 (4) C₂～C₄アルキニル、
 (5) C₁～C₃ペーフルオロアルキル、
 (6) NY³Y⁴ (Y³およびY⁴はそれぞれ独立に水素、C₁～C₅アルキルまたはSO₂R^bである)、
 (7) 水酸基、
 (8) ハロゲン、
 (9) C₁～C₅アルカノイルアミノ、
 (10) (C₀～C₄アルキル) CO₂R^a、
 (11) (C₀～C₄アルキル) C(O)NR^bR^c、
 (12) (C₀～C₄アルキル) NY⁵Y⁶ (Y⁵およびY⁶がそれらが結合しているNと一体となって、0～2個の別のヘテロ原子を有する3～7員環を形成しており、その別のヘテロ原子が独立に酸素、窒素または(O)_{m1}置換硫黄であり、その環が1～3個の基で置換されていても良く、その各置換基は独立にR^dまたはオキソである)、

(13) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) NO_2 、
 (14) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) $C(O)R_7$ 、
 (15) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) CN 、
 (16) オキソ、
 (17) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) $C(O)N(OR^b)R^c$ 、
 (18) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) $C(O)NR^cR^d$ 、
 (19) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) $NHC(O)OR^b$ 、
 (20) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) $NHC(O)NR^cR^d$ 、
 (21) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) OR^a 、
 (22) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) OCO_2R^b 、
 (23) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) $OC(O)NR^cR^d$ 、
 (24) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) $C(O)NR^cNR^cR^d$ 、
 (25) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) $C(O)NR^cSO_2R^b$ 、
 (26) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) $OS(O)_{n_1}R_7$ 、
 (27) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) $NR^bS(O)_{n_1}R_7$ 、
 (28) $C_0 \sim C_4$ アルキルハロゲン、
 (29) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) SR^a 、
 (30) $P(O)(OR^a)_2$ 、
 (31) $C_0 \sim C_4$ アルキルアジド、
 (32) 1～4個の基で置換された $C_0 \sim C_4$ アリールであって、各置換基が独立に $S(O)_{n_2}R_7$ であるもの、あるいは
 (33) $C_0 \sim C_4$ アリールであって、そのアリール基が 1～4 個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に CO_2R^b 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 N O_2 、ハロゲン、 $OC(O)R^a$ 、 OR^a または $C_1 \sim C_4$ アルキルであるものであり；
 R^a および R^b はそれらが結合している N と一体となって、0～2 個の別のヘテロ原子を有する 3～7員環を形成しており、別の各ヘテロ原子は独立に酸素、窒素または $(O)_{m_1}$ 置換硫黄であり、その環は 1～3 個の基で置換されていても良く、その各置換基は独立に R^a またはオキソであり；あるいは

R^g および R^h はそれぞれ独立に、

(1) 水素。

【0015】

(2) 水酸基、アミノまたは CO_2R^i で置換されていても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(3) ハロゲン、1, 2-メチレンジオキシ、 $C_1 \sim C_7$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_7$ アルキルまたは $C_1 \sim C_3$ パーフルオロアルキルで置換されていても良いアリール、

(4) アリール $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、そのアリールが $C_1 \sim C_3$ パーフルオロアルキルまたは1, 2-メチレンジオキシで置換されていても良いもの

(5) $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル、

(6) $C_1 \sim C_5$ アルカノイル、

(7) $C_1 \sim C_5$ アルカノイル $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(8) アリール $C_1 \sim C_5$ アルコキシカルボニル、

(9) アミノカルボニル、

(10) ($C_1 \sim C_6$ モノアルキル) アミノカルボニル、

(11) ($C_1 \sim C_5$ ジアルキル) アミノカルボニルまたは

(12) CO_2R^b であり；

R^i は

(1) 水素、

(2) $C_1 \sim C_3$ パーフルオロアルキル、

(3) $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは

(4) 置換されていても良いアリール $C_0 \sim C_6$ アルキルであって、その適宜のアリール置換基は1～3個の基であり、その各基は独立にハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは水酸基であるものであり；

R^x は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

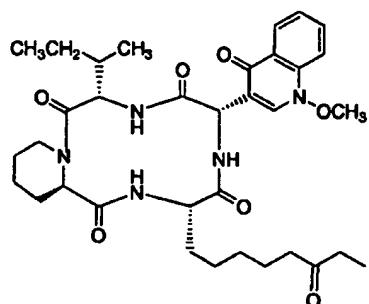
m は0～2であり；

m_i は0～2であり；

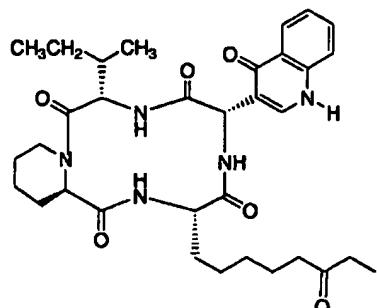
n_iは0～2であり；
 m_iは0～7であり；
 n_iは0～7であり；
 vは0～3であり；
 ただし、アビシジン、N-デスマトキシアビシジンならびに下記化学式ⅡA
 および式ⅡBによって表される化合物は除外される。

【0016】

【化5】



II A



II B

【0017】

この実施態様の範囲内において、本発明の新規な環状テトラペプチドには、
Xが

- (1) -CH₂-、
- (2) -C(O)-、
- (3) -CH(OR^a)-、

(4) =CH-または

(5) 非存在

であり；

R₁ が

(1) R₇、

(2) C(O)R₇、

(3) CN、

(4) CO₂R^b、

(5) C(O)N(OR^b)R^c、

(6) C(O)NR^cR^d、

(7) NHCO₂R^b、

(8) NHC(O)NR^cR^d、

(9) (C₀~C₄アルキル)OR^a、

(10) (C₀~C₄アルキル)OCO₂R^b、

(11) (C₀~C₄アルキル)OC(O)NR^cR^d、

(12) C(O)NR^cNR^cR^d、

(13) C(O)NR^cSO₂R^b、

(13) OS(O)_{n_i}R₇、

(14) NR^bS(O)_{n_i}R₇ (n_iは0~2である)、

(15) 1~4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1~4個を有する3~8員の複素環であって、前記各置換基が独立にC₁~C₅アルキル、C₂~C₅アルケニル、C₁~C₅ペーフルオロアルキル、NR^cR^d、オキソ、チオノ、OR^a、S(O)_{n_i}R^a (n_i=0、1または2)、C(O)R^a、C(O)NR^cR^d、シアノ、(C₀~C₆アルキル)アリール、CO₂R^bまたはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和ができる、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良いもの；

(16) 1~4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1~4個を有する4~8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立にC₁~C

C_5 アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているもの；

(17) ヘテロ原子1～4個を有する第2の4～8員の複素環と縮合したヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1～4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの

である式Iによって表される化合物の属またはその化合物の医薬的に許容される塩が含まれる。

【0018】

この属の範囲には、

Xが

- (1) $-CH_2-$ 、
- (2) $-C(O)-$ 、
- (3) $-CH(OR^a)-$ 、
- (4) $=CH-$ または
- (5) 非存在

であり；

R_1 が

- (1) R_7 、
- (2) $C(O)R_7$ 、
- (3) CN 、

- (4) CO_2R^b 、
- (5) C(O)NR^cR^d 、
- (6) C(O)NR^cR^d 、
- (7) NHCO_2R^b 、
- (8) NHC(O)NR^cR^d 、
- (9) $(\text{C}_0 \sim \text{C}_4 \text{アルキル})\text{OR}^a$ 、
- (10) $(\text{C}_0 \sim \text{C}_4 \text{アルキル})\text{OCO}_2\text{R}^b$ 、
- (11) $(\text{C}_0 \sim \text{C}_4 \text{アルキル})\text{OC(O)NR^cR^d}$ 、
- (12) C(O)NR^cNR^cR^d 、
- (13) $\text{C(O)NR^cSO}_2\text{R}^b$ 、
- (14) $\text{OS(O)}_{n_i}\text{R}_7$ 、
- (15) $\text{NR}^b\text{S(O)}_{n_i}\text{R}_7$ (n_i は0~2である)、
- (16) 1~4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1~4個を有する3~8員の複素環であって、前記各置換基が独立に $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ アルケニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ パーカルオロアルキル、 NR^cR^d 、オキソ、チオノ、 OR^a 、 $\text{S(O)}_{n_i}\text{R}^a$ ($n_i = 0, 1$ または2)、 C(O)R^a 、 $\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$ 、シアノ、 $(\text{C}_0 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})\text{アリール}$ 、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和ができる、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの；
- (17) 1~4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1~4個を有する4~8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立に $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ アルケニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ パーカルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和ができる、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良く、前記ベンゼン//複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているもの；
- (18) ヘテロ原子1~4個を有する第2の4~8員の複素環と縮合したヘテ

□原子1～4個を有する4～8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1～4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立にC₁～C₅アルキル、C₂～C₅アルケニル、C₁～C₅ペーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、C(O)NR^cR^d、シアノ、CO₂R^bまたはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良いもの

であり；

R₂が、

- (1) 置換されていても良いC₂～C₁₂アルキル、
- (2) 置換されていても良いC₂～C₁₂アルケニル、
- (3) 置換されていても良いC₂～C₁₂アルキニルまたは
- (4) (CH₂)_{n+i}-O-(CH₂)_{m+i} (n+i, m+i=0～7)

であり、前記C₂～C₁₂アルキル、C₂～C₁₂アルケニルおよびC₂～C₁₂アルキニル上の適宜の置換基は1～8個の基であり、各基は独立に、

- (a) CO₂R^a、
- (b) C(O)R^b、
- (c) C(O)N(OR^b)R^c、
- (d) C(O)NR^cR^d、
- (e) C(O)NR^cNR^cR^d、
- (f) C(O)NR^cSO₂R₇、
- (g) C₃～C₈シクロアルキル、
- (h) C₂～C₅アルケニル、
- (i) シアノ、
- (j) =NOR^a、
- (k) =NNR^bR^c、
- (l) =NNR^bS(O)_{n+i}R₇、
- (m) N(OR^b)C(O)NR^bR^c、
- (n) N(OR^b)C(O)R₇、

- (o) NHC (O) N (OR^b) R^c,
- (p) NR^cCO₂R^b,
- (q) NR^cC (O) NR^cR^d,
- (r) NR^cC (S) NR^cR^d,
- (s) NR^cC (O) R₇,
- (t) NR^bS (O) _{n_i}R₇,
- (u) NR^cCH₂CO₂R^a,
- (v) NR^cC (S) R₇,
- (x) NR^cC (O) CH₂OH,
- (y) NR^cC (O) CH₂SH,
- (z) NR^cCH₂CO₂R^a,
- (aa) NR^cCH₂CH (OH) R₇,
- (bb) NR^cP (O) (OR^a) R₇,
- (cc) NY¹Y² (Y¹およびY²は独立にHまたはC₁～C₁₀アルキルである),
- (dd) NO₂,
- (ee) N (OR^b) C (O) R^b,
- (ff) C₁～C₁₀アルカノイルアミノ,
- (gg) OR^a,
- (hh) OS (O) _{n_i}R₇,
- (ii) オキソ,
- (jj) OCO₂R^b,
- (kk) OC (O) NR^cR^d,
- (ll) P (O) (OR^a) ₂,
- (mm) P (O) (OR^a) R₇,
- (nn) SC (O) R₇,
- (oo) S (O) _{n_i}R₇,
- (pp) SR₇,
- (qq) S (O) _{n_i}NR^cR^d,

(r r) $\text{NR}^c \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{R}^a$,
(s s) ジアゾ、
(t t) $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ パーフルオロアルキル、
(u u) $\text{B}(\text{O})(\text{OR}^a)\text{OR}^a$ 、
(v v) ハロゲン、

(w w) アリール ($\text{C}_6 \sim \text{C}_5$ アルキル) (アリールは 1 ~ 3 個の基で置換されても良く、各基は独立に R^f である)、あるいは

(x x) 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員の複素環であって、各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であり、該複素環が 1 ~ 3 個の基で置換されても良く、その各置換基が独立に R^f であり、前記複素環が飽和または部分不飽和であっても良いもの

である式 I によって表される化合物群またはその化合物の医薬的に許容される塩がある。

【0019】

上記の化合物群には、n が 1 または 2 である式 I によって表される化合物小群またはその化合物の医薬的に許容される塩がある。

【0020】

この属には、

X が

- (1) $-\text{CH}_2-$ 、
- (2) $-\text{C}(\text{O})-$ または
- (3) 非存在

であり；

R_1 が

- (1) R_7 、
- (2) $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、
- (3) CN 、
- (4) CO_2R^b 、
- (5) $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^b)\text{R}^c$ 、

- (6) C (O) NR^c R^d,
- (7) NHCO₂R^b,
- (8) NHC (O) NR^c R^d,
- (9) (C₀~C₄アルキル) OR^a,
- (10) (C₀~C₄アルキル) OCO₂R^b,
- (11) (C₀~C₄アルキル) OC (O) NR^c R^d,
- (12) C (O) NR^c NR^c R^d,
- (13) C (O) NR^c SO₂R^b,
- (14) OS (O) _{n_i} R₇,
- (15) NR^b S (O) _{n_i} R₇ (_{n_i} は 0~2 である),
- (16) 1~4 個の基で置換されていても良いヘテロ原子 1~4 個を有する 3~8 員の複素環であって、前記各置換基が独立に C₁~C₅ アルキル、C₂~C₅ アルケニル、C₁~C₅ パーフルオロアルキル、NR^c R^d、オキソ、チオノ、OR^a、S (O) _{n_i} R^a (_{n_i} = 0, 1 または 2)、C (O) R^a、C (O) NR^c R^d、シアノ、(C₀~C₆ アルキル) アリール、CO₂R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの;
- (17) 1~4 個の基で置換されていても良いヘテロ原子 1~4 個を有する 4~8 員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立に C₁~C₅ アルキル、C₂~C₅ アルケニル、C₁~C₅ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、C (O) NR^c R^d、シアノ、CO₂R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良く、前記ベンゼン//複素環縮合環がいずれかの箇所で X またはテトラペプチドに結合しているもの;
- (18) ヘテロ原子 1~4 個を有する第 2 の 4~8 員の複素環と縮合したヘテロ原子 1~4 個を有する 4~8 員の複素環であって、前記各複素環が独立に 1~4 個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立に C₁~C₅ アルキル、

$C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの

である式 I によって表される別の化合物群またはその化合物の医薬的に許容される塩がある。

【0021】

上記の化合物群には、n が 1 または 2 である式 I によって表される化合物小群またはその化合物の医薬的に許容される塩がある。

【0022】

この属には、

X が

- (1) $-CH_2-$ 、
- (2) $-C(O)-$ または
- (3) 非存在

であり；

R_1 が

- (1) R_7 、
- (2) $C(O)R_7$ 、
- (3) CO_2R^b 、
- (4) $C(O)N(OR^b)R^c$ 、
- (5) $C(O)NR^cR^d$ 、
- (6) 1～4 個の基で置換されていても良いヘテロ原子 1～4 個を有する 3～8 員の複素環であって、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、 NR^cR^d 、オキソ、チオノ、 OR^a 、 $S(O)_{n_i}R^a$ ($n_i = 0, 1$ または 2)、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、($C_0 \sim C_6$ アルキル) アリール、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、

前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良いもの；

(7) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立にC₁～C₅アルキル、C₂～C₅アルケニル、C₁～C₅パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、C(O)NR^cR^d、シアノ、CO₂R^bまたはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているもの；

(8) ヘテロ原子1～4個を有する第2の4～8員の複素環と縮合したヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1～4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立にC₁～C₅アルキル、C₂～C₅アルケニル、C₁～C₅パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、C(O)NR^cR^d、シアノ、CO₂R^bまたはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良いもの

である式Iによって表されるさらに別の化合物群またはその化合物の医薬的に許容される塩がある。

【0023】

上記の化合物群には、nが1または2である式Iによって表される化合物小群またはその化合物の医薬的に許容される塩がある。

【0024】

この属には、

Xが

- (1) -CH₂-、
- (2) -C(O)-または
- (3) 非存在

であり；

R_1 が

- (1) R_7 、
- (2) $C(O)R_7$ 、
- (3) CO_2R^b 、
- (4) $C(O)N(OR^b)R^c$ 、
- (5) $C(O)NR^cR^d$ 、

(6) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する3～8員の複素環であって、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、 NR^cR^d 、オキソ、チオノ、 OR^a 、 $S(O)_{n+1}R^a$ ($n \geq 0$ 、1または2)、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、($C_0 \sim C_6$ アルキル)アリール、 CO_2R^b またはハログンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの；

(7) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハログンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはトラペプチドに結合しているもの；

(8) ヘテロ原子1～4個を有する第2の4～8員の複素環と縮合したヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1～4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハログンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれ

それ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良いもの

であり；

R₂が、

- (1) 置換されていても良いC₂～C₁₂アルキル、
- (2) 置換されていても良いC₂～C₁₂アルケニル、
- (3) 置換されていても良いC₂～C₁₂アルキニルまたは
- (4) (CH₂)_{n+i}-O-(CH₂)_{m+i} (n+i, m+i=0～7)

であり、前記C₂～C₁₂アルキル、C₂～C₁₂アルケニルおよびC₂～C₁₂アルキニル上の適宜の置換基は1～5個の基であり、各基は独立に、

- (a) CO₂R^a、
- (b) C(O)R^b、
- (c) C(O)N(OR^b)R^c、
- (d) C(O)NR^cR^d、
- (e) C(O)NR^cNR^cR^d、
- (f) C(O)NR^cSO₂R₇、
- (g) C₃～C₈シクロアルキル、
- (h) C₂～C₆アルケニル、
- (i) シアノ、
- (j) =NOR^a、
- (k) =NNR^bR^c、
- (l) =NNR^bS(O)_{n+i}R₇、
- (m) N(OR^b)C(O)NR^bR^c、
- (n) N(OR^b)C(O)R₇、
- (o) NHC(O)N(OR^b)R^c、
- (p) NR^cCO₂R^b、
- (q) NR^cC(O)NR^cR^d、
- (r) NR^cC(S)NR^cR^d、
- (s) NR^cC(O)R₇、

- (t) $\text{NR}^{\text{b}} \text{S} (\text{O})_{n_1} \text{R}_7$ 、
- (u) $\text{NR}^{\text{c}} \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{R}^{\text{a}}$ 、
- (v) $\text{NR}^{\text{c}} \text{C} (\text{S}) \text{R}_7$ 、
- (x) $\text{NR}^{\text{c}} \text{C} (\text{O}) \text{CH}_2 \text{OH}$ 、
- (y) $\text{NR}^{\text{c}} \text{C} (\text{O}) \text{CH}_2 \text{SH}$ 、
- (z) $\text{NR}^{\text{c}} \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{R}^{\text{a}}$ 、
- (aa) $\text{NR}^{\text{c}} \text{CH}_2 \text{CH} (\text{OH}) \text{R}_7$ 、
- (bb) $\text{NR}^{\text{c}} \text{P} (\text{O}) (\text{OR}^{\text{a}}) \text{R}_7$ 、
- (cc) $\text{NY}^1 \text{Y}^2$ (Y^1 および Y^2 は独立に H またはメチルである)、
- (dd) NO_2 、
- (ee) $\text{N} (\text{OR}^{\text{b}}) \text{C} (\text{O}) \text{R}^{\text{b}}$ 、
- (ff) $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルカノイルアミノ、
- (gg) OR^{a} 、
- (hh) $\text{OS} (\text{O})_{n_1} \text{R}_7$ 、
- (ii) オキソ、
- (jj) $\text{OCO}_2 \text{R}^{\text{b}}$ 、
- (kk) $\text{OC} (\text{O}) \text{NR}^{\text{c}} \text{R}^{\text{d}}$ 、
- (ll) $\text{P} (\text{O}) (\text{OR}^{\text{a}})_2$ 、
- (mm) $\text{P} (\text{O}) (\text{OR}^{\text{a}}) \text{R}_7$ 、
- (nn) $\text{SC} (\text{O}) \text{R}_7$ 、
- (oo) $\text{S} (\text{O})_{n_1} \text{R}_7$ 、
- (pp) SR_7 、
- (qq) $\text{S} (\text{O})_{n_1} \text{NR}^{\text{c}} \text{R}^{\text{d}}$ 、
- (rr) $\text{NR}^{\text{c}} \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{R}^{\text{a}}$ 、
- (ss) ジアゾ、
- (tt) $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ パーフルオロアルキル、
- (uu) $\text{B} (\text{O}) (\text{OR}^{\text{a}}) \text{OR}^{\text{a}}$ 、
- (vv) ハロゲン、
- (ww) アリール ($\text{C}_0 \sim \text{C}_5$ アルキル) (アリールは 1 ~ 3 個の基で置換さ

れでいても良く、各基は独立にR^fである）、あるいは

(x x) 1～4個のヘテロ原子を有する3～6員の複素環であって、各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であり、該複素環が1～3個の基で置換されても良く、その各置換基が独立にR^fであり、前記複素環が飽和または部分不飽和であっても良いもの

である式Iによって表されるさらに別の化合物群またはその化合物の医薬的に許容される塩がある。

【0025】

上記の化合物群には、nが1または2である式Iによって表される化合物小群またはその化合物の医薬的に許容される塩がある。

【0026】

この実施態様には、

R₃がそれぞれ独立に、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) OR^a、
- (4) C₁～C₄アルキルまたは
- (5) C₁～C₄アリールであり；

R^aが

- (1) 水素、
- (2) 置換されていても良いC₁～C₆アルキル、
- (3) 置換されていても良いC₃～C₆アルケニル、
- (4) 置換されていても良いC₂～C₄アルカノイル、
- (5) 置換されていても良いC₃～C₄アルケノイル、
- (6) 置換されていても良いアロイル、
- (7) 置換されていても良いアリール、
- (8) 置換されていても良いC₅～C₆シクロアルカノイル、
- (9) 置換されていても良いC₁～C₄アルキルスルホニル、
- (10) 置換されていても良いC₅～C₆シクロアルキル、

(11) 置換されていても良いC₅～C₆シクロアルケニル、
〔前記C₁～C₆アルキル、C₃～C₆アルケニル、C₂～C₄アルカノイル
、C₃～C₄アルケノイル、アロイル、アリール、C₅～C₆シクロアルカノイ
ル、C₁～C₄アルキルスルホニル、C₅～C₆シクロアルキルおよびC₅～C
₆シクロアルケニル上の適宜の置換基は1～10個の基であり、その各置換基は
独立に、水酸基、メトキシ、アリールメトキシ、NR^aR^b、CO₂R^b、CO
NR^cR^dまたはハロゲンである。〕、

(12) CF₃、

(13) 1～3個の基で置換されていても良いアリールスルホニルであって、
その各置換基が独立にメチル、CF₃、ニトロ、ハロゲンまたはシアノであるも
の；あるいは

(14) 1～3個のヘテロ原子を有する5員もしくは6員の複素環であって、
各ヘテロ原子が酸素、硫黄または窒素であり、その複素環が1～3個の基で置換
されていても良く、その各置換基が独立に、メチル、CF₃、NMe₂、C(O)
NR^cR^d、シアノ、CO₂R^bまたはハロゲンであり、前記複素環が飽和ま
たは部分不飽和であっても良いもの

である式Iによって表される第2の属の化合物またはその化合物の医薬的に許
容される塩がある。

【0027】

この第2の属には、

R₃がそれぞれ独立に、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) OR^a、
- (4) C₁～C₄アルキルまたは
- (5) C₁～C₄アリールであり；

R^aが

- (1) 水素、
- (2) 置換されていても良いC₁～C₆アルキル、

- (6) 置換されていても良いC₃～C₆アルケニル、
- (7) 置換されていても良いC₂～C₄アルカノイル、
- (5) 置換されていても良いC₃～C₄アルケノイル、
- (6) 置換されていても良いアロイル、
- (7) 置換されていても良いアリール、
- (8) 置換されていても良いC₅～C₆シクロアルカノイル、
- (9) 置換されていても良いC₁～C₄アルキルスルホニル、
- (10) 置換されていても良いC₅～C₆シクロアルキル、
- (11) 置換されていても良いC₅～C₆シクロアルケニル、

[前記C₁～C₆アルキル、C₃～C₆アルケニル、C₂～C₄アルカノイル、C₃～C₄アルケノイル、アロイル、アリール、C₅～C₆シクロアルカノイル、C₁～C₄アルキルスルホニル、C₅～C₆シクロアルキルおよびC₅～C₆シクロアルケニル上の適宜の置換基は1～10個の基であり、その各置換基は独立に、水酸基、メトキシ、アリールメトキシ、NR^xR^y、CO₂R^b、CO NR^cR^dまたはハロゲンである。]、

- (12) CF₃、
- (13) 1～3個の基で置換されていても良いアリールスルホニルであって、その各置換基が独立にメチル、CF₃、ニトロ、ハロゲンまたはシアノであるもの；あるいは

(14) 1～3個のヘテロ原子を有する5員もしくは6員の複素環であって、各ヘテロ原子が酸素、硫黄または窒素であり、その複素環が1～3個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に、メチル、CF₃、NMe₂、C(O)NR^cR^d、シアノ、CO₂R^bまたはハロゲンであり、前記複素環が飽和または部分不飽和であっても良いものであり；

Xが

- (1) -CH₂-、
- (2) -C(O)-、
- (3) =CH-または
- (5) 非存在

であり；

R₁が

- (1) R₇、
- (2) C(O)R₇、
- (3) CN、
- (4) CO₂R^b、
- (5) C(O)N(OR^b)R^c、
- (6) C(O)NR^cR^d、
- (7) NHCO₂R^b、
- (8) NHC(O)NR^cR^d、
- (9) (C₀~C₄アルキル)OR^a、
- (10) (C₀~C₄アルキル)OCO₂R^b、
- (11) (C₀~C₄アルキル)OC(O)NR^cR^d、
- (12) C(O)NR^cNR^cR^d、
- (13) C(O)NR^cSO₂R^b、
- (14) OS(O)_niR₇、
- (15) NR^bS(O)_niR₇ (n iは0~2である)、
- (16) 1~4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1~4個を有する3~8員の複素環であって、前記各置換基が独立にC₁~C₅アルキル、C₂~C₅アルケニル、C₁~C₅パーフルオロアルキル、NR^cR^d、オキソ、チオノ、OR^a、S(O)_niR^a (n i=0、1または2)、C(O)R^a、C(O)NR^cR^d、シアノ、(C₀~C₆アルキル)アリール、CO₂R^bまたはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和ができる、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良いもの；
- (17) 1~4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1~4個を有する4~8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立にC₁~C₅アルキル、C₂~C₅アルケニル、C₁~C₅パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、C(O)NR^cR^d、シアノ、CO₂R^bまたはハロゲンで

あり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているもの；

(18) ヘテロ原子1～4個を有する第2の4～8員の複素環と縮合したヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1～4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立にC₁～C₅アルキル、C₂～C₅アルケニル、C₁～C₅バーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、C(O)NR^d、シアノ、CO₂R^bまたはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良いもの

である式Iによって表される化合物群またはその化合物の医薬的に許容される塩がある。

【0028】

上記化合物群には、nが1または2である式Iによって表される化合物小群またはその化合物の医薬的に許容される塩がある。

【0029】

この第2の属には、

R_aがそれぞれ独立に、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) OR^a、
- (4) C₁～C₄アルキルまたは
- (5) C₁～C₄アリールであり；

R^aが

- (1) 水素、
- (2) 置換されていても良いC₁～C₆アルキル、
- (3) 置換されていても良いC₃～C₆アルケニル、

- (4) 置換されていても良いC₂～C₄アルカノイル、
- (5) 置換されていても良いC₃～C₄アルケノイル、
- (6) 置換されていても良いアロイル、
- (7) 置換されていても良いアリール、
- (8) 置換されていても良いC₅～C₆シクロアルカノイル、
- (9) 置換されていても良いC₁～C₄アルキルスルホニル、
- (10) 置換されていても良いC₅～C₆シクロアルキル、
- (11) 置換されていても良いC₅～C₆シクロアルケニル、

[前記C₁～C₆アルキル、C₃～C₆アルケニル、C₂～C₄アルカノイル、C₃～C₄アルケノイル、アロイル、アリール、C₅～C₆シクロアルカノイル、C₁～C₄アルキルスルホニル、C₅～C₆シクロアルキルおよびC₅～C₆シクロアルケニル上の適宜の置換基は1～10個の基であり、その各置換基は独立に、水酸基、メトキシ、アリールメトキシ、NR^aR^x、CO₂R^b、CO NR^cR^dまたはハロゲンである。]、

(12) CF₃、

(13) 1～3個の基で置換されていても良いアリールスルホニルであって、その各置換基が独立にメチル、CF₃、ニトロ、ハロゲンまたはシアノであるもの；あるいは

(14) 1～3個のヘテロ原子を有する5員もしくは6員の複素環であって、各ヘテロ原子が酸素、硫黄または窒素であり、その複素環が1～3個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に、メチル、CF₃、NMe₂、C(O)NR^cR^d、シアノ、CO₂R^bまたはハロゲンであり、前記複素環が飽和または部分不飽和であっても良いものであり；

Xが

- (1) -CH₂-、
- (2) -C(O)-、
- (3) =CH-または
- (4) 非存在

であり；

R₁が

- (1) R₇,
- (2) C(O)R₇,
- (9) CO₂R^b,
- (10) C(O)N(OR^b)R^c,
- (11) C(O)NR^cR^d,

(12) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する3～8員の複素環であって、前記各置換基が独立にC₁～C₅アルキル、C₂～C₅アルケニル、C₁～C₅パーフルオロアルキル、NR^cR^d、オキソ、チオノ、OR^a、S(O)_nR^a(n i = 0, 1または2)、C(O)R^a、C(O)NR^cR^d、シアノ、(C₀～C₅アルキル)アリール、CO₂R^bまたはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良いもの；

(13) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立にC₁～C₅アルキル、C₂～C₅アルケニル、C₁～C₅パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、C(O)NR^cR^d、シアノ、CO₂R^bまたはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているもの；

(14) ヘテロ原子1～4個を有する第2の4～8員の複素環と縮合したヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1～4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立にC₁～C₅アルキル、C₂～C₅アルケニル、C₁～C₅パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、C(O)NR^cR^d、シアノ、CO₂R^bまたはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していて

も良いもの

である式 I によって表される化合物群またはその化合物の医薬的に許容される塩がある。

【0030】

上記化合物群には、n が 1 または 2 である式 I によって表される化合物小群またはその化合物の医薬的に許容される塩がある。

【0031】

この実施態様には、

R₆ がそれぞれ独立に、

- (1) O、
- (2) S または
- (3) H であり；

X が

- (1) -CH₂-、
- (2) -C(O)-、
- (3) =CH- または
- (4) 非存在

であり；

R₁ が

- (1) R₇、
- (2) C(O)R₇、
- (3) CN、
- (4) CO₂R^b、
- (5) C(O)N(OR^b)R^c、
- (6) C(O)NR^cR^d、
- (7) NHCO₂R^b、
- (8) NHC(O)NR^cR^d、
- (9) (C₀~C₄アルキル)OR^a、
- (10) (C₀~C₄アルキル)OCO₂R^b、

(11) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) $OC(O)NR^cR^d$ 、
 (12) $C(O)NR^cNR^cR^d$ 、
 (13) $C(O)NR^cSO_2R^b$ 、
 (14) $OS(O)_{n_i}R_7$ 、
 (15) $NR^bS(O)_{n_i}R_7$ (n_i は 0 ~ 2 である)、
 (16) 1 ~ 4 個の基で置換されていても良いヘテロ原子 1 ~ 4 個を有する 3 ~ 8 員の複素環であって、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、 NR^cR^d 、オキソ、チオノ、 OR^a 、 $S(O)_{n_i}R^a$ ($n_i = 0, 1$ または 2)、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、($C_0 \sim C_6$ アルキル) アリール、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの；
 (17) 1 ~ 4 個の基で置換されていても良いヘテロ原子 1 ~ 4 個を有する 4 ~ 8 員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所で X またはテトラペプチドに結合しているもの；
 (18) ヘテロ原子 1 ~ 4 個を有する第 2 の 4 ~ 8 員の複素環と縮合したヘテロ原子 1 ~ 4 個を有する 4 ~ 8 員の複素環であって、前記各複素環が独立に 1 ~ 4 個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの

である式 I によって表される第 3 の属の化合物またはその化合物の医薬的に許容される塩がある。

【0032】

この第 3 の属には、n が 1 または 2 である式 I によって表される化合物群またはその化合物の医薬的に許容される塩がある。

【0033】

この第 3 の属には、

R₃ がそれぞれ独立に、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) OR^a、
- (4) C₁ ~ C₄ アルキルまたは
- (5) C₁ ~ C₄ アリールであり；

R₆ がそれぞれ独立に、

- (1) O、
- (2) S または
- (3) H であり；

X が

- (1) -CH₂-、
- (2) -C(O)-、
- (3) =CH- または
- (4) 非存在

であり；

R₁ が

- (1) R₇、
- (2) C(O)R₇、
- (3) CN、
- (4) CO₂R^b、
- (5) C(O)N(OR^b)R^c、

- (6) $C(O)NR^cR^d$ 、
- (7) $NHCO_2R^b$ 、
- (8) $NHC(O)NR^cR^d$ 、
- (9) $(C_0 \sim C_4\text{アルキル})OR^a$ 、
- (10) $(C_0 \sim C_4\text{アルキル})OCO_2R^b$ 、
- (11) $(C_0 \sim C_4\text{アルキル})OC(O)NR^cR^d$ 、
- (12) $C(O)NR^cNR^cR^d$ 、
- (13) $C(O)NR^cSO_2R^b$ 、
- (14) $OS(O)_{n_i}R_7$ 、
- (15) $NR^bS(O)_{n_i}R_7$ (n_i は0~2である)、
- (16) 1~4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1~4個を有する3~8員の複素環であって、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5\text{アルキル}$ 、 $C_2 \sim C_5\text{アルケニル}$ 、 $C_1 \sim C_5\text{パーフルオロアルキル}$ 、 NR^cR^d 、オキソ、チオノ、 OR^a 、 $S(O)_{n_i}R^a$ ($n_i = 0, 1$ または2)、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 $(C_0 \sim C_6\text{アルキル})\text{アリール}$ 、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの；
- (17) 1~4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1~4個を有する4~8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5\text{アルキル}$ 、 $C_2 \sim C_5\text{アルケニル}$ 、 $C_1 \sim C_5\text{パーフルオロアルキル}$ 、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良く、前記ベンゼン/複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているもの；
- (18) ヘテロ原子1~4個を有する第2の4~8員の複素環と縮合したヘテロ原子1~4個を有する4~8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1~4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5\text{アルキル}$ 、

$C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの

である式 I によって表される化合物群またはその化合物の医薬的に許容される塩がある。

【0034】

上記化合物群には、n が 1 または 2 である式 I によって表される化合物小群またはその化合物の医薬的に許容される塩がある。

【0035】

1 様において本発明は、X が好ましくは $-CH_2-$ である式 I によって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0036】

別の様において本発明は、X が好ましくは $-C(O)-$ である式 I によって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0037】

さらに別の様において本発明は、X が好ましくは非存在である式 I によって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0038】

さらに別の様において本発明は、 R_1 が好ましくは 1 ~ 4 個の基で置換されても良いヘテロ原子 1 ~ 4 個を有する 3 ~ 8 頁の複素環であって、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、 NR^cR^d 、オキソ、チオノ、 OR^a 、 $S(O)_{n+1}R^a$ ($n = 0, 1$ または 2)、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、($C_6 \sim C_6$ アルキル) アリール、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いものである式 I によって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0039】

さらに別の態様において本発明は、R₁が好ましくは1～4個の基で置換されても良いヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環と結合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立にC₁～C₅アルキル、C₂～C₅アルケニル、C₁～C₅パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、C(O)NR^cR^d、シアノ、CO₂R^bまたはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているものである式Iによって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0040】

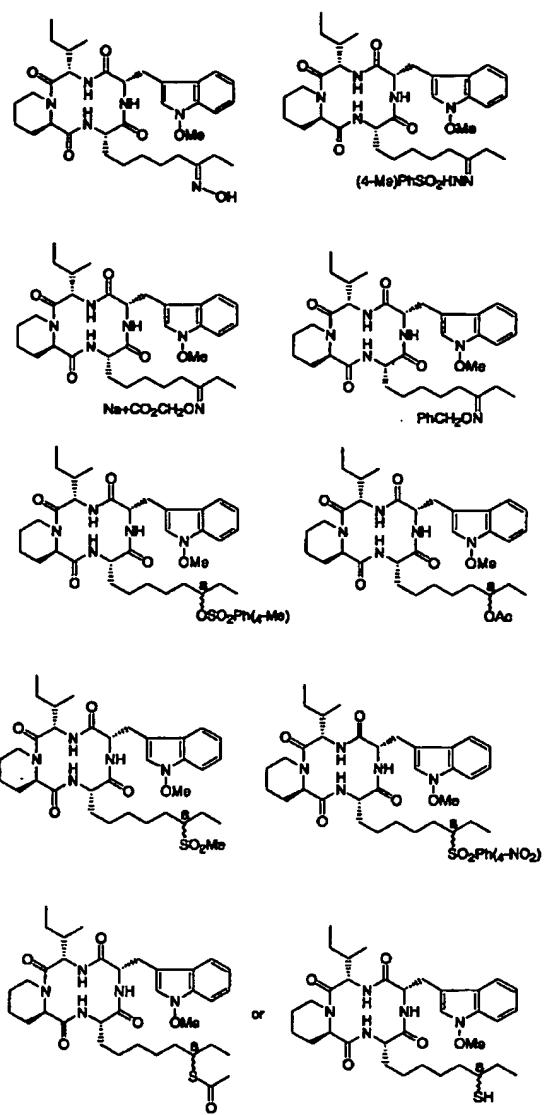
さらに別の態様において本発明は、R₁が好ましくはヘテロ原子1～4個を有する第2の4～8員の複素環と結合したヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1～4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立にC₁～C₅アルキル、C₂～C₅アルケニル、C₁～C₅パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、C(O)NR^cR^d、シアノ、CO₂R^bまたはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良いものである式Iによって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0041】

さらに別の態様において本発明は、実施例2、3a、3b、3d、10、11、12d、12e、17または18の化合物である式Iによって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0042】

【化6】

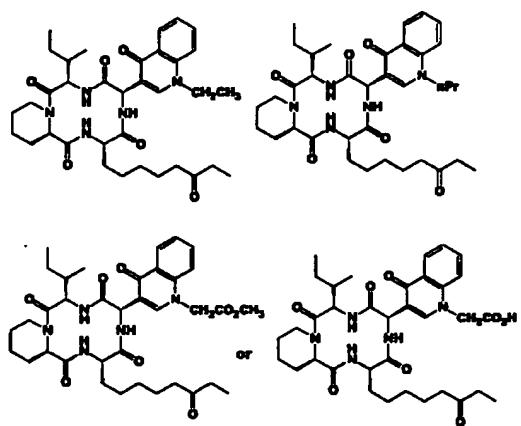
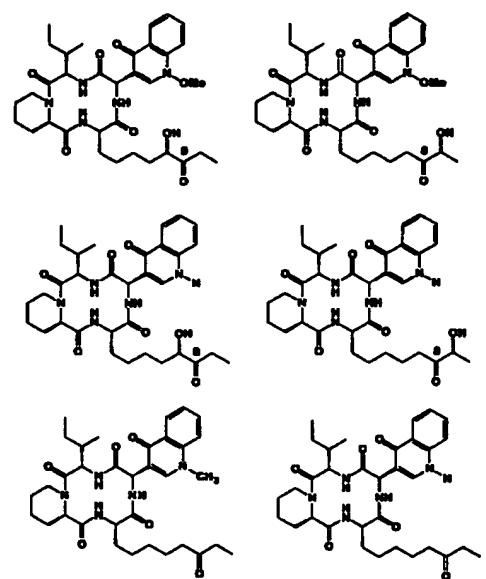


【0043】

さらに別の態様において本発明は、実施例22a、22b、23a、23b、145、146c、146d、146e、146fまたは147の化合物である式Iによって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0044】

【化7】

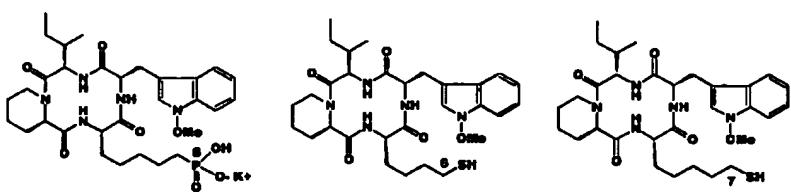
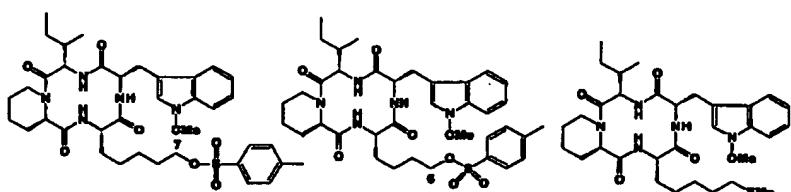
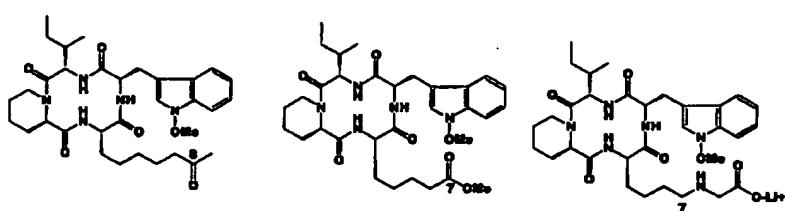
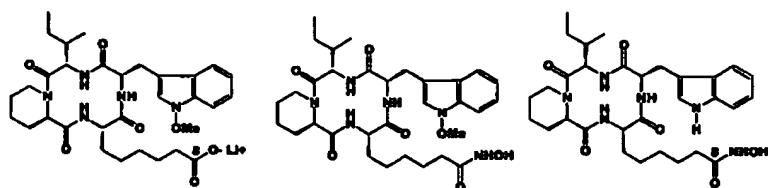
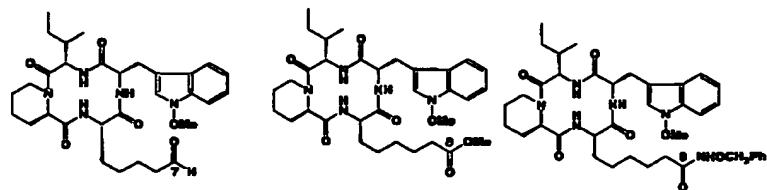
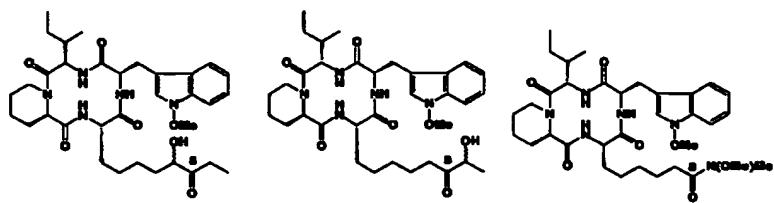


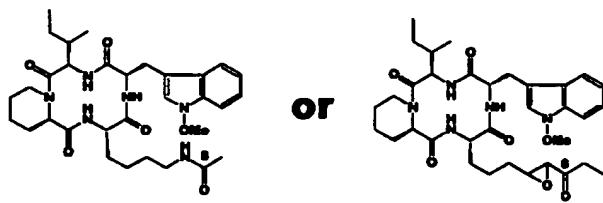
【0045】

さらに別の態様において本発明は、実施例 21a、21b、24a、24b、
26、27、28、29、30、32、37、39、43、44、46、51、
56a、63、64または67の化合物である式Iによって表される新規な環状
テトラペプチドを提供する。

【0046】

【化8】



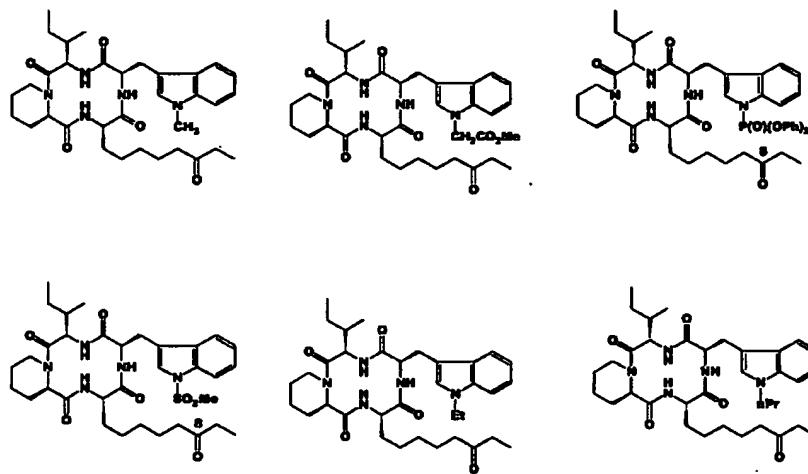


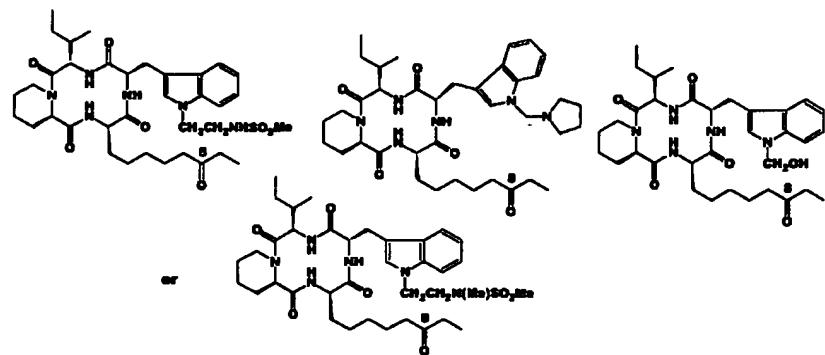
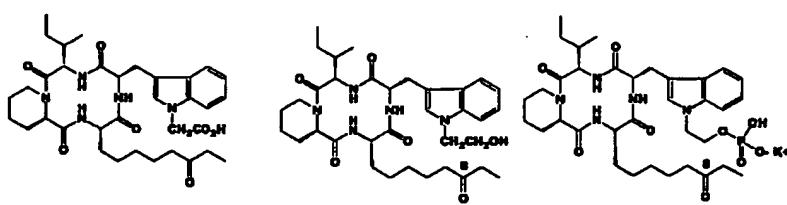
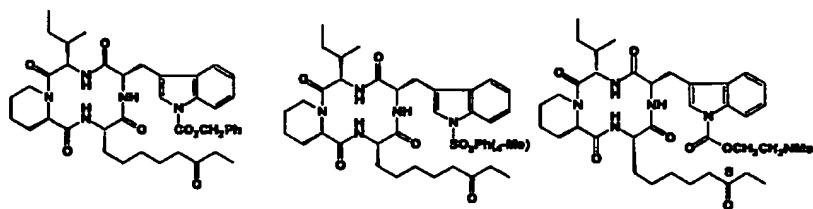
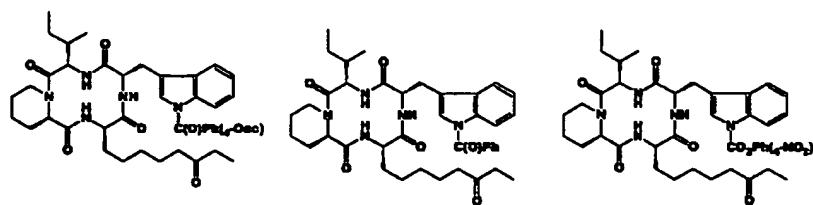
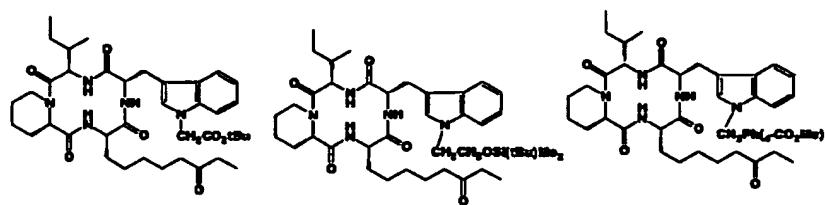
【0047】

さらに別の態様において本発明は、実施例69、70、72、73、74a、74b、74c、74d、74e、74f、74g、74h、74i、74j、75、79、91、93、97、98、129aまたは129bの化合物である式Iによって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0048】

【化9】





【0049】

さらに別の態様において本発明は、実施例132a、133、135、138、
139a、139b、139c、139d、139e、139f、139g、

139h、139i、139j、140、141、142、144b、144d、144f、158、159、160、162aまたは162bの化合物である式Iによって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0050】

さらに別の態様において本発明は、実施例102、103、108aまたは108bの化合物である式Iによって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0051】

さらに別の態様において本発明は、実施例109または110の化合物である式Iによって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0052】

さらに別の態様において本発明は、実施例168の化合物である式Iによって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0053】

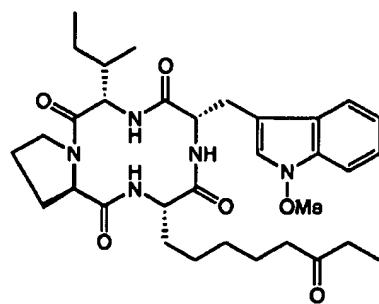
さらに別の態様において本発明は、実施例156、157a、157b、157cまたは157dの化合物である式Iによって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0054】

さらに別の態様において本発明は、下記化合物である式Iによって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0055】

【化10】

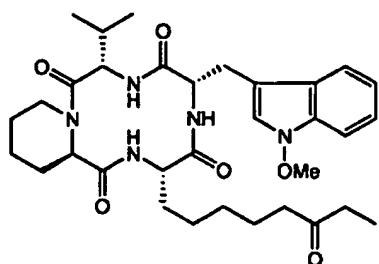


【0056】

さらに別の態様において本発明は、下記化合物である式Iによって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0057】

【化11】



【0058】

さらに別の態様において本発明は、実施例153または154の化合物である式Iによって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0059】

さらに別の態様において本発明は、原虫感染の治療方法であって、原虫感染を患う宿主に対して、治療上有効量のヒストンデアセチラーゼを阻害する本発明の新規化合物を投与する段階を有する方法を提供する。治療上有効量とは、原因となる原虫のヒストンデアセチラーゼ活性を阻害することで感染を抑制および克服するに足りる量である。本発明はさらに、原虫感染の予防方法であって、宿主に対して有効予防量のヒストンデアセチラーゼを阻害する本発明の新規化合物を投与する段階を有する方法を提供する。有効予防量とは、宿主の感染を阻害するに足りる量である。

【0060】

さらに別の態様において本発明は、原虫感染の治療または予防に有用な組成物であって、不活性担体および有効量の式Iの化合物を含む組成物を提供する。

【0061】

本明細書で使用される場合、「アルキル」ならびに例えばあるアルコキシ、アルカノイル、アルケニル、アルキニルなどの接頭辞「アルク」を有する他の基は、直鎖または分岐あるいはそれらの組合せであることができる炭素鎖を意味する

。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-およびtert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルなどがある。「アルケニル」および「アルキニル」ならびに他の同様の用語には、1以上の不飽和C-C結合を有する炭素鎖が含まれる。

【0062】

「シクロアルキル」という用語はヘテロ原子を含まない炭素環を意味し、単環式、二環式および三環式の飽和炭素環、ならびに縮合環系などがある。そのような縮合環系には、ベンゾ縮合炭素環などの縮合環系を形成するベンゼン環などの部分または完全不飽和である環などがあり得る。シクロアルキルには、スピロ縮合環系などの縮合環が含まれる。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、デカヒドロナフタレン、アダマンタン、インダニル、インデニル、フルオレニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンなどがある。同様に「シクロアルケニル」とは、ヘテロ原子を持たず、1以上の非芳香族C-C二重結合を有する炭素環を意味し、単環式、二環式および三環式の部分不飽和炭素環ならびにベンゾ縮合シクロアルケン類などがある。シクロアルケニルの例としては、シクロヘキセニル、インデニルなどがある。

【0063】

「ハロゲン」という用語には、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子などがある。

【0064】

別段の断りがない限り、「複素環」という用語は、環の骨格を形成している原子団において1以上の原子が硫黄、酸素または窒素原子であるシクロアルキルおよびシクロアルケニルについて上記で記載のものなどの環系を意味する。そのような複素環には、飽和または部分不飽和の単環式または二環式化合物、ならびにベンゾまたはヘテロ芳香環縮合飽和複素環または部分不飽和複素環であって、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1~4個のヘテロ原子を有するものなどがある。飽和複素環の例としては、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジ、テトラヒドロビラン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、テトラヒ

ドロチオフェン、オキサゾリジン、ピロリジンなどがあり、部分不飽和複素環の例としては、ジヒドロビラン、ジヒドロピリダジン、ジヒドロフラン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロピラゾール、ジヒドロピリジン、ジヒドロピリダジンなどがある。ベンゾまたはヘテロ芳香環縮合複素環には、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾピラニル、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ベンゾモルホリニル、1, 4-ベンゾジオキサン、2, 3-ジヒドロフロ(2, 3-b)ピリジルなどがある。

【0065】

「アリール」という用語は、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される0～5個のヘテロ原子を有する単環式および二環式の芳香族およびヘテロ芳香族環を含むものである。「アリール」という用語は、ベンゾ縮合シクロアルキル、ベンゾ縮合シクロアルケニルおよびベンゾ縮合複素環基も含まれるものである。「アリール」基の例としては、フェニル、ピロリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、ピリジニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、トリアジニル、チエニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ナフチル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フロ(2, 3-B)ピリジル、2, 3-ジヒドロフロ(2, 3-b)ピリジル、ベンゾオキサジニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、インドリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾピラジニル、1, 4-ベンゾジオキサン、インダニル、インデニル、フルオレニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンなどがある。

【0066】

アロイルとは、アリールが上記で定義のものであるアリールカルボニルを意味する。

【0067】

O、S(O)_mおよびNから選択される0～2個の別のヘテロ原子を有する3～10員の環を形成するNR^cR^dまたはNR^eR^fの例としては、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、チオモルホリン、モルホリン、ピペラジン、オクタヒドロインドール、テトラヒドロイソキノリンなどがある。

【0068】

「C₀」という用語は、炭素が存在しないことを意味する。従って、「C₀～C₅」は、ゼロないし5個の炭素が存在すること、すなわち5個、4個、3個、2個、1個またはゼロ個の炭素が存在することを意味する。

【0069】

「置換されていても良い」という用語は、置換および未置換の両方を含むものである。従って例えば、置換されていても良いアリールは、ペンタフルオロフェニルまたはフェニル環を表すことができるものと考えられる。

【0070】

本明細書に記載の化合物は1以上の不斉中心を有することから、ジアステレオマーおよび光学異性体を生じる場合がある。本発明には、そのような全ての可能なジアステレオマーならびにそれらのラセミ混合物、それらの実質的に純粋な分割エナンチオマー、全ての可能な幾何異性体、ならびにそれらの医薬的に許容される塩が含まれる。上記の式Iは、特定の位置での確定的な立体化学を明示せず示してある。本発明には、式Iの全ての立体異性体が含まれる。さらに立体異性体の混合物ならびに個々の具体的な立体異性体も含まれる。そのような化合物を製造するのに使用される合成手順の途中で、あるいは当業者には公知のラセミ化手順またはエピマー化手順を行う際に、そのような手順の生成物は立体異性体の混合物である場合がある。

【0071】

「医薬的に許容される塩」という用語は、医薬的に許容される無毒性の塩基または酸から製造される塩を指す。本発明の化合物が酸性である場合、その相当する塩は簡便には、無機塩基および有機塩基などの医薬的に許容される塩基から製造することができる。そのような無機塩基から誘導される塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅（第二銅および第一銅）、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン（第二マンガンおよび第一マンガン）、カリウム、ナトリウム、亜鉛などがある。特に好ましいものは、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩およびナトリウム塩である。医薬的に許容される有機無毒性塩基から誘導される塩には、1級、2級および3

級アミン類、ならびに環状アミン類および天然および合成置換アミン類などの置換アミン類などがある。塩形成可能な医薬的許容される他の有機無毒性塩基にはイオン交換樹脂などがある。例を挙げるとアルギニン、ペタイン、カフェイン、コリン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン類、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどがある。

【0072】

本発明の化合物が塩基性である場合、無機および有機酸などの医薬的許容される無毒性酸から相当する塩を簡便に製造することができる。そのような酸には、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオニ酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸などがある。特に好ましいものは、クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸および酒石酸である。

【0073】

抗原虫化合物の標的としてのヒストンデアセチラーゼの阻害という考え方、係属中である1999年4月22日出願の米国特許出願09/296834号および1996年9月20日出願の米国特許出願08/716978号に記載されている。ヒストンデアセチラーゼ阻害剤となり得ることから原虫疾患の治療において有用であると考えられる公知の化合物には、トリコスタチンA、トラポキシンAおよびB、HC-トキシン、クラミドシン、C1y-2、WF-3161、Tann-1746、アビシジンおよびそれらの類縁化合物などがある。トラポキシンAはイタザキらの報告 (Itazaki et al., J. Antibiot. 43, 1524-1532 (1990)) に記載されており、HC-トキシンはリーシュらの報告 (Liesch et al., Te

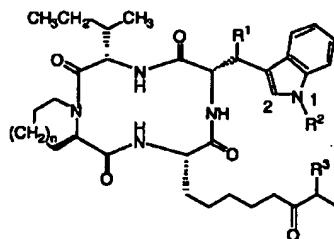
trahedron 38, 45-48 (1982)) に記載されており、クラミドシンはクロッセラの報告 (Closse et al., Helv. Chim. Acta 57, 533-545 (1974)) に記載されており、C 1 y - 2 はヒロタラの報告 (Hirota et al., Agri. Biol. Chem., 37, 95 5-56 (1973)) に記載されており、T a n - 1 7 6 は日本特許 7 1 9 6 6 8 6 号に記載されている。アピシジンにあるエチルケトン側鎖とは異なり、H C トキシン、クラミドシン、トラポキシンAおよびトラポキシンBにはC 8 α -ケトエボキシド官能基がある。

【0074】

本明細書で言及のアピシジンおよびその類縁体は、下記化学式によって表される。

【0075】

【化12】



アピシジン

【0076】

例を挙げると以下のものがある。

【0077】

【表1】

化合物	n	R ¹	R ²	R ³
アピシジン I a	1	H	OMe	H
I b	0	H	OMe	H
I c	1	H	OMe	OH
II A	1	=O	OMe	H
II B	1	=O	H	H

【0078】

これらの化合物は、係属中である 1994 年 7 月 27 日出願の米国特許出願 0

8/281325号および1995年5月23日出願の米国特許08/447664号に記載されている。これらの化合物は、これら出願に開示のザリウム株から製造される。

【0079】

本発明の化合物は、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤であることが認められている。従ってその化合物は、ヒトおよび家禽を含む動物における原虫疾患の治療および予防において有用なものとなり得る。ヒストンデアセチラーゼ阻害剤を用いることができる原虫疾患の例としては、その個々の原因病原虫とともに挙げると、1) アメーバ症 (*Entamoeba histolytica*などの双核アメーバ類) ; 2) ジアルジア症 (*Giardia lamblia*) ; 3) マラリア (*P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae*および*P. ovale*などのマラリア原虫) ; 4) リーシュマニア症 (*L. donovani*, *L. tropica*, *L. mexicana*および*L. braziliensis*などのリーシュマニア類) ; 5) トリパンゾーマ症およびシャーガス病 (*T. brucei*, *T. theileri*, *T. rhodesiense*, *T. gambiense*, *T. evansi*, *T. equiperdum*, *T. equinum*, *T. congolense*, *T. vivax*および*T. cruzi*などのトリパンゾーマ類) ; トキソプラズマ症 (*Toxoplasma gondii*) ; 7) ネオスボラ病 (*Neospora caninum*) ; 8) パベシア症 (パベシア類) ; 9) クリプトスピリジウム症 (クリプトスピリジウム類) ; 10) 赤痢 (大腸バランチジウム) ; 11) 膣炎 (*T. vaginalis*および*T. foetus*などのトリコモナス類) ; 12) コクシジウム症 (*E. tenella*, *E. necatrix*, *E. acervulina*, *E. maxima*および*E. brunetti*, *E. mitis*, *E. bovis*, *E. melagranatitis*などのエイメリア類およびイソスピラ類) ; 13) 腸肝炎 (*Histomonas galliniarum*) ; 14) アナプラスマ類、ペスノイチア類、ロイコシトゾーン類、微胞子虫類、肉胞子虫類、タイレリア類およびニューモシスティスカリンによって生じる感染などがある。

【0080】

本発明のヒストンデアセチラーゼ阻害性化合物および組成物は好ましくは、アピコンプレキサン (*Apicomplexans*) 亜門の原虫によって生じる原虫感染の治療または予防において使用される。より好ましくはその化合物および組成物は、1) ヒトおよび動物におけるマラリア、トキソプラズマ症、クリプトスピリジウム

症およびトリパノソーマ症の治療または予防において、ならびに ii) コクシジウム感染の治療またはそのような感染の発生予防を目的とした特に家禽におけるコクシジウム症の管理において使用される。

【0081】

家禽におけるコクシジウム症の予防の場合などで、本発明のヒストンデアセチラーゼ阻害性化合物および組成物を慢性投与する場合、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤は好ましくは、宿主のヒストンデアセチラーゼより原虫のヒストンデアセチラーゼに対して選択的である。そのような選択的阻害剤は、長期間にわたる宿主へのヒストンデアセチラーゼ阻害の有害効果を低減するものと考えられる。

【0082】

本発明における有効予防量のヒストンデアセチラーゼ阻害剤の投与によるヒトおよび動物での原虫感染発生の予防方法の具体例を2例挙げると、1) 流行地でのマラリア原虫(マラリア)感染の予防、ならびに2) 家禽におけるコクシジウム病の予防がある。ヒストンデアセチラーゼ阻害性化合物は簡便には、飼料または飲料水中で連続的に投与することができるか、あるいは経口投与もしくは非経口投与によって定期的に投与することができる。

【0083】

マラリアは世界の死亡原因の第1位である。この疾患は、特有の地域において蚊によって伝染し、その感染は非常に急速に生命を脅かすまで進行する場合がある。従って、マラリアを媒介する蚊が日常的に生息する地域での居住者または来訪者は、感染予防のために予防薬の投与を受ける。従って本発明の1実施態様によれば、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤を経口または非経口的に、好ましくはそれぞれ約0.01mg/kg～約100mg/kgの用量範囲で1日1回以上投与する。その化合物は、患者または動物が寄生虫感染を起こす危険性のある期間全体にわたって投与することができる。

【0084】

コクシジウム症は、ヒトおよび動物において起こり得る疾患であり、いくつかのコクシジウム類によって引き起こされる。経済的に最も重要なコクシジウム症は家禽の疾患である。家禽でのコクシジウム症は、エイメリア属の寄生原虫によ

って生じる。この疾患は、汚染便を介して鳥の集団全体に非常に急速に蔓延し得る。この寄生虫は腸組織を破壊し、腸内壁に損傷を与えることで、栄養吸収を阻害する。鶏舎でのコクシジウム症の大発生は、養鶏業者には極めて重大な経済的損失を与え得ることから、家禽の飼料に予防的に抗コクシジウム薬を用いることが標準的な習慣となっている。そこで本発明の別の実施態様によれば、家禽の一生またはそのある一部期間にわたり、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤を飼料または飲料水に入れて、飼料または飲料水中約0.1 ppm～約500 ppmの範囲の用量で投与する。

【0085】

ヒトまたは動物で定着した寄生虫感染の治療を行うには、感染が疑われ、または感染と診断された時に、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤を簡便に経口または非経口投与する。治療期間は具体的な寄生虫疾患およびその感染の重度によって変動する。一般に治療は、寄生虫が有効に根絶される、ないしは疾患の症状が解消するまで継続する。治療上有効量のヒストンデアセチラーゼ阻害剤を投与することで原虫感染を治療する本発明の方法の具体例を2例挙げると、1) 動物またはヒトでの*Cryptosporidium parvum*感染の治療および2) ヒトでの急性熱帯熱マラリアの治療がある。

【0086】

*Cryptosporidium parvum*は、感染し、ヒトおよび動物の腸管の内壁を構成する細胞を破壊する寄生原虫である。その感染は極めて急速に定着し、患者に対して急性の症状を起こさせる。ヒトの場合、患者は5～7日間にわたって重度の赤痢を起こす。免疫力の低下した患者では、*C. parvum*感染は持続する場合があり、生命を脅かす場合がある。動物の場合*C. parvum*感染は、若齢の乳牛における死因の第1位である。*C. parvum*感染は、症状および便サンプル検査によって容易に診断することができる。疾患が疑われ、ないしは診断された場合、本発明の方法によるヒストンデアセチラーゼ阻害剤投与を開始することができる。用量は好みしくは、約0.01 mg/kg～約500 mg/kgの範囲とする。ヒストンデアセチラーゼは、感染が消失するまで1日1回以上経口または非経口投与する。投与期間は代表的には、約1～3週間の範囲である。

【0087】

熱帯熱マラリア原虫は、ヒトにおいて急性で生命を脅かすマラリア感染を引き起こす。治療せずに放置すると、感染によって患者が死亡する場合が多い。マラリア感染は、症状および患者の血液サンプル検査によって容易に診断することができる。診断後に治療を開始することになると考えられる。本発明の1実施態様によれば、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤を、感染が消失するまで1日1回以上経口または非経口投与する。用量は好ましくは、約0.01mg/kg～約200mg/kgの範囲とする。

【0088】

本発明のヒストンデアセチラーゼ阻害性組成物は、他の公知の抗原虫薬の場合に用いられる方法と同様にして、治療を必要とする宿主に投与することができる。例えばその組成物は、非経口、経口、局所または直腸投与することができる。投与される用量は、使用される特定の化合物、関与する感染原生物、特定の宿主、疾患の重度、宿主の身体状態および選択される投与経路によって変動する。適切な用量は当業者であれば容易に決定することができる。ヒトおよび動物での原虫疾患の治療の場合、用量は好ましくは約0.01mg/kg～約500mg/kgの範囲である。ヒトおよび動物での予防用途の場合、用量は好ましくは約0.01mg/kg～約100mg/kgの範囲である。特に家禽での抗コクシジウム薬としての使用の場合、化合物は好ましくは動物の飼料または飲料水に入れて投与する。用量は好ましくは約0.1ppmから約500ppmの範囲とする。

【0089】

1態様において本発明の組成物は、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤および不活性担体を含有する。この組成物には、ヒトおよび動物用の医薬組成物ならびに家禽でのコクシジウム症抑制のための飼料組成物などがある。

【0090】

本発明の医薬組成物は、有効成分としてのヒストンデアセチラーゼ阻害剤、医薬的に許容される担体および適宜に他の治療成分もしくは補助剤を含むものである。その組成物には、経口、直腸、局所および非経口（皮下、筋肉および静脈な

ど)に好適な組成物などがある。ただし、ある特定の場合に最も適した経路は、特定の宿主、ならびに有効成分を投与する状態の性質および重度によって決まる。その医薬組成物は簡単に単位製剤で提供され、製薬業界で公知のいずれかの方法によって調製することができる。

【0091】

実際には本発明のヒストンデアセチラーゼ阻害剤は、従来の医薬配合法に従つて、医薬担体との直接混合で有効成分として組み合わせることができる。担体は、例えば経口または非経口(静脈投与など)などの投与に望ましい剤型に応じて、多様な形態を取ることができる。そこで本発明の医薬組成物は、カプセル、カシェ剂または錠剤などのそれぞれが所定量の有効成分を含む経口投与に好適な個別単位として提供することができる。さらにこの組成物は、粉剤、粒剤、液剤、水系液中の懸濁液、非水系液体、水中油系乳濁液または油中水系液体乳濁液として提供することができる。上記の通常の製剤以外に、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤は、徐放手段および/または投与器具によって投与することもできる。組成物は、いずれかの製薬方法によって調製することができる。一般にそのような方法には、1以上の必要な成分を構成する担体と有効成分とを混合する段階がある。通常その組成物は、液体担体または微粉碎固体担体あるいはその両方と有効成分とを均一かつ十分に混和することで調製される。生成物は簡易に、所望の形に成形することができる。

【0092】

経口製剤用組成物の製造では、簡便な医薬用媒体を用いることができる。例えば、水、グリコール類、オイル類、アルコール類、香味剤、保存剤、着色剤などを用いて、懸濁液、エリキシル剤および液剤などの経口液体製剤を形成することができる。一方、デンブン類、糖類、微結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などの担体を用いて、粉剤、カプセルおよび錠剤などの経口固体製剤を形成することができる。投与が容易であることから、固体医薬用担体を用いる錠剤およびカプセルが好ましい経口投与単位である。適宜に、錠剤を標準的な水系法または非水系法によってコーティングすることができる。

【0093】

本発明の組成物を含む錠剤は、適宜に1以上の補助成分または補助剤とともに圧縮または成形によって製造することができる。圧縮錠は、好適な機械で、適宜に結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、界面活性剤または分散剤と混合した粉末または顆粒などの自由に流動する形態での有効成分を圧縮することで製造することができる。成形錠は、好適な機械で、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を成形することで製造することができる。各錠剤には好ましくは、有効成分を約1mg～約500mg含有させ、各カシェ剤またはカプセルには有効成分約1mg～約500mgを含有させる。

【0094】

非経口投与に好適な本発明の医薬組成物は、活性化合物の水中での溶液または懸濁液として製造することができる。好適な界面活性剤には、例えばヒドロキシプロピルセルロースなどがあり得る。分散液も、グリセリン、液体ポリエチレングリコール類およびそれらのオイル中混合物中で製造することができる。さらに、保存剤を含有させて、微生物の有害な増殖を防止することができる。

【0095】

注射用に好適な本発明の医薬組成物には、無菌の水系液剤または分散液などがある。さらにその組成物は、そのような無菌水系液剤または分散液の即時調製用の無菌粉剤の形態とすることができる。いずれの場合も、最終的な注射剤型は無菌でなければならず、容易に注射可能となるだけの効果的な流動性を有していなければならない。当該医薬組成物は、製造および貯蔵の条件下で安定でなければならないことから、好ましくは細菌および真菌などの微生物の汚染作用を受けないように保存しなければならない。担体は、例えば水、エタノール、多価アルコール（例：グリセリン、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール）、植物油およびそれらの好適な混合物を含む溶媒または分散媒体であることができる。

【0096】

本発明の医薬組成物は、例えばエアロゾル、クリーム、軟膏、ローション、散粉剤などの局所的使用に好適な形態とすることができる。さらにその組成物は経皮性器具での使用に好適な形態とすることができる。これらの製剤は、従来の処

理方法によって、本発明のヒストンデアセチラーゼ阻害性化合物を用いて製造することができる。例として、約5重量%～約10重量%の化合物とともに、親水性材料および水を混合することでクリームまたは軟膏の製造を行って、所望の粘度を有するクリームまたは軟膏を製造する。

【0097】

本発明の医薬組成物は、上記担体が固体である直腸投与に好適な形態とすることができます。混合物は単位用量坐剤を形成していることが好ましい。好適な担体には、カカオバターおよび当業界で通常使用される他の材料などがある。坐剤は簡易に、最初に軟化もしくは溶融担体と組成物とを混合し、次に冷却および錫型成形によって形成することができる。

【0098】

上記の担体成分以外に、上記の医薬製剤には適宜に、希釈剤、緩衝剤、香味剤、結合剤、界面活性剤、増粘剤、潤滑剤、保存剤（酸化防止剤など）などの1以上の別の担体成分を含有させることができる。さらに、他の補助剤を含有させて、製剤を所期の被投与者の血液と等張とすることができます。

【0099】

上記のように、家禽でのコクシジウム症を管理するため、本発明のヒストンデアセチラーゼ阻害剤を飼料組成物の成分として投与することができる。家禽飼料には好ましくは、約1ppm～約1000ppm、より好ましくは約10ppm～約150ppmの本発明のヒストンデアセチラーゼ阻害剤を含有させる。至適レベルは、与するエイメリアの種類によって変動し、当業者であれば容易に決定することができる。本発明のヒストンデアセチラーゼ阻害剤を、飼料の約0.01重量%～約0.1重量%の量で家禽飼料に加えることが好ましい。本発明の組成物は、鶏球虫関連の病気の抑制において特に有用である。腸在種の同様の抑制に好ましい濃度は、飼料の約0.01重量%～約0.1重量%である。約0.01重量%～約0.1重量%の量は、糞便性コクシジウム症および腸性コクシジウム症の両方の病原効果を軽減する上で有利である。

【0100】

本発明の組成物を組み込んだ家禽飼料の製造においては、ヒストンデアセチラ

一ゼ阻害剤は簡易に、例えば i) 家禽飼料と微粉とを機械的に混和したり、あるいは ii) 最初に中間製剤と混和し（プレミックスを製造するため）、次に他の家禽飼料成分と混合することで分散させることができる。代表的な家禽飼料成分には、骨粉、炭酸カルシウムおよびビタミン類などの無機補給剤とともに使用される糖蜜、発酵残滓、コーンミール、カラス麦粉および押カラス麦、小麦ふすまおよび二級品、アルファルファ、クローバーおよび肉粉などがある。

【0101】

式 I によって示される化合物を含む組成物は、粉末または液体濃縮剤の形で製造することができる。標準的な動物製剤の実務によると、乳糖またはショ糖などの従来の水溶性賦形剤を粉剤に組み込んで、その物理的性質を改善することができる。本発明の粉末組成物に約 50 重量%～約 100 重量%、より好ましくは約 60 重量%～約 80 重量% の当該化合物を含有させることができることが好ましい。その粉剤は、例えば中間プレミックスによって動物飼料に加えることができるか、あるいは希釀によって動物飲料水に加えることができる。

【0102】

本発明の液体濃縮剤は好適には水溶性化合物の配合剤を含有し、さらに獣医学的に許容される水混和性溶媒を含有させることができる。例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリンまたはグリセリンホルアール（glycerol formal）などの溶媒を、30 体積%以下のエタノールと混合することができる。本発明の液体濃縮剤は約 50 重量%～約 100 重量%、より好ましくは約 60 重量%～約 80 重量% の当該化合物を含有することができることが好ましい。液体濃縮剤は、動物、特に家禽の飲料水に加えて投与することができる。

【0103】

以下、本発明をさらに詳細に説明するために実施例を示すが、これらはいかなる形でも特許請求の範囲を限定するものと解釈すべきではない。

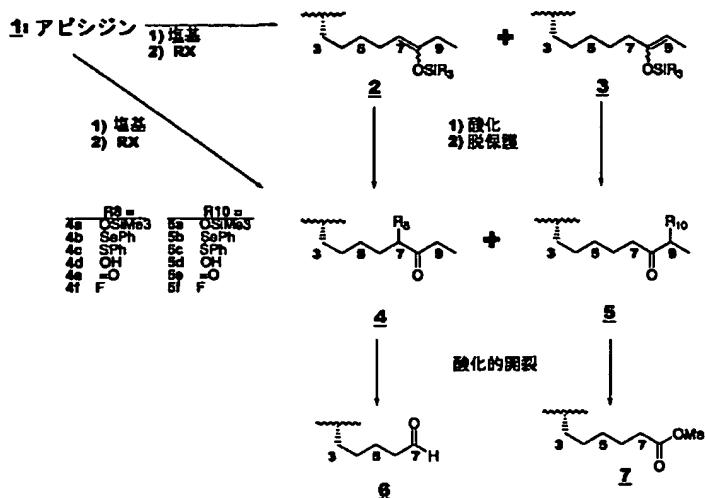
【0104】

側鎖修飾アピシジン類縁体の製造

以下の図式 I について言及すると、アピシジンを α -置換類縁化合物 4 および 5 に変換することができる。

【0105】
【化13】

図式1



【0106】

最初に、LiN(iPr)₂、NaN(SiMe₃)₂、KN(SiMe₃)₂などの（これらに限定されるものではない）などの適切なアミン塩基で-78℃～0℃の温度範囲にてアビシジンをエノール化して、エノレートを形成する。アミン塩基は好ましくはKN(SiMe₃)₂である。本反応に適切な溶媒には、Et₂O、ジオキサン、テトラヒドロフラン(THF)、ジメトキシエタンなどがあるが、これらに限定されるものではない。溶媒は好ましくはTHFである。エノレートを、MeI、EtI、臭化アリル、臭化ベンジル、PhSeCl、PhSCl、PhSSPh、(MeO)₂P(O)Cl、(CF₃SO₂)₂O、Et₃SiCl、tBu(Me)₂SiCl、(nPr)₃SiCl、Me₃SiCl、Ph(Me)₂SiClなどの（これらに限定されるものではない）適切な求電子剤RXと反応させて、シリルエノールエーテルを形成する。求電子剤は好ましくはMe₃SiClである。

【0107】

そのように製造したシリルエノールエーテルを、H₂O₂、tBuOOH、M

e_3SiOOH 、 AcOOH 、ジメチルジオキシランなど、あるいはMCPBA（メタクロロ過安息香酸）などの（これらに限定されるものではない）酸化剤で、 $-78^\circ\text{C} \sim \text{RT}$ （室温）の温度、好ましくは $0^\circ\text{C} \sim \text{RT}$ の温度で処理することで、相当する α -シリルオキシケトン化合物4a/5aを製造する。次に、 CH_2Cl_2 、 CHCl_3 、 MeOH 、 EtOH 、 iPrOH 、 THF 、 Et_2O およびジオキサンなどの（これらに限定されるものではない）プロトン性または非プロトン性溶媒中、 $0^\circ\text{C} \sim 50^\circ\text{C}$ の温度で、 HCl 、 H_2SO_4 、 HBF_4 、酢酸、PPTS（p-トルエンスルホン酸ビリジニウム）、TsoOH（p-トルエンスルホニルヒドロキシド）、 HF 、 $\text{HF} \cdot \text{ビリジン}$ または nBu_4NF など（これらに限定されるものでない）の各種酸またはフッ素源を用いてシリル保護基を脱離させて、 α -ヒドロキシケトン化合物4d/5dを形成する。

【0108】

α -ヒドロキシケトン化合物4d/5dは所望に応じて、分離することができるか、あるいはそれ以上分離を行わずに使用することができる。化合物4d/5dは、スウェルン酸化、デスマーチン酸化、PCC（クロロクロム酸ビリジニウム）、PDC（ジクロム酸ビリジニウム、モファット酸化など、あるいは最も好ましくはトルエン、 CH_2Cl_2 、 CHCl_3 など（これらに限定されるものではない）の溶媒中、 -78°C から室温の範囲の温度でのTPAP/NMO（過ルテニウム（VII）酸テトラブロビルアンモニウム/4-メチルモルホリンN-オキサイド）など（これらに限定されるものではない）の処理によって、相当するジケトンである化合物4e/5eに酸化することができる。

【0109】

α -ヒドロキシケトン化合物4d/5dは、 CH_2Cl_2 、 CHCl_3 、ベンゼン、トルエンなどの溶媒中、 -78°C から室温の温度で $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CBr}_4$ 、 $\text{Ph}_3\text{P}/\text{I}_2$ 、 $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CCl}_4$ 、 $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CHCl}_2\text{CHCl}_2$ 、DAST（三フッ化ジエチルアミノ硫黄）、三フッ化モルホリニル硫黄などで処理することで、4f/5fなどの相当する α -ハロケトン化合物に変換することができる。

【0110】

α -ヒドロキシケトン化合物4d/5dは、 NaIO_4 、 HIO_4 、アルドリッヂ・ケミカル社 (Aldrich Chemical Compan, Milwaukee, Wisconsin) から入手可能なアンバーライト (Amberlite (登録商標) IRA-904イオン交換樹脂、 NaIO_4 、 KIO_4 および $n\text{Bu}_4\text{NIO}_4$ 、あるいは最も好ましくは $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ などの (これらに限定されるものではない) 酸化剤で処理して、酸化的開裂反応によってC7-アルデヒド化合物6およびC8-メチルエステル化合物7を得ることができる。この酸化的開裂反応は、水、 EtOH 、 $i\text{PrOH}$ (イソプロパノール)、 $t\text{BuOH}$ (*tert*-ブタノール)、アセトン、エーテル、THF、ベンゼン、トルエン、 CH_2Cl_2 、 CHCl_3 、あるいは最も好ましくは MeOH などの各種溶媒または溶媒混合物中で行うことができる。一般にこの酸化的開裂反応は、約-78°C～約80°Cの温度で行う。 MeOH を用いる場合、反応は-20°Cから室温で行うべきである。この酸化的開裂反応は、 NaHCO_3 、 Et_3N 、 $\text{EtN}(i\text{Pr})_2$ 、ルチジン、あるいは最も好ましくはビリジンなどの (これらに限定されるものではない) 塩基を加えることで改善することができる。この酸化的開裂反応は、約5分～約24時間で完結する。

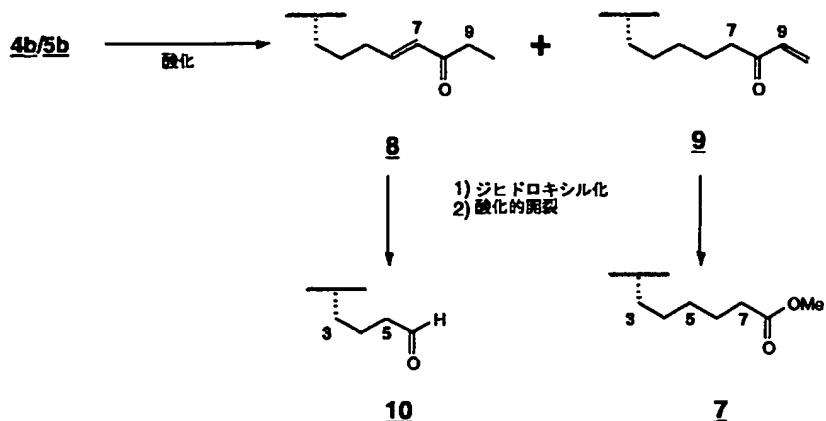
【0111】

以下の図式IIについて説明すると、アピシジンの類縁体であるフェニスルフィド化合物4c/5cまたはフェニルセレニド化合物4b/5bを、トルエン、 CHCl_3 、 MeOH 、水または最も好ましくは CH_2Cl_2 などの (これらに限定されるものではない) 溶媒または溶媒混合物中、-20°C～50°Cの範囲の温度で、オキソン、MCPBA、 $t\text{BuOOH}$ 、 AcOOH 、 NaIO_4 、ジメチルジオキシランなど、あるいは最も好ましくは H_2O_2 など (これらに限定されるものではない) の試薬を用いて酸化して、相当するスルホキサイドまたはセレノキサイド化合物 (不図示) とする。

【0112】

【化14】

図式 I I



【0113】

図式 I I には原料化合物として化合物 **4 b** / **5 b** のみを示してあるが、同じ図式は原料化合物として **4 c** / **5 c** を用いる場合にもそのまま適用される。スルホキサイドおよびセレノキサイドは、CH₂Cl₂、CHCl₃、MeOHまたは最も好ましくはトルエン（これらに限定されるものではない）などの溶媒中、R T ~ 110°C の範囲の温度で熱的に脱離して、相当するエノン化合物 **8** および **9** を生成する。

【0114】

エノン化合物 **8** および **9** は、トルエン、CHCl₃、MeOHまたは最も好ましくはCH₂Cl₂など（これらに限定されるものではない）の溶媒または溶媒混合物中、-20°C~RT の範囲の温度で、ジメチルジオキシラン、H₂O₂、tBuOOH、AcOOHなどの（これらに限定されるものではない）適切なエポキシ化剤でエポキシ化することができる（不図示）。

【0115】

エノン化合物 **8** および **9** はまた、当業者には公知の条件下でO₃O₄によってジヒドロキシ化して、相当するジオールを形成することもできる。四酸化オスミウムは、モルホリンN-オキサイド、トリエチルアミンN-オキサイド、過酸化水素、tert-ブチルヒドロペルオキシドなどの（これらに限定されるものではない）酸化剤存在下、化学量論量あるいは触媒量で使用することができる。ジヒドロキシ化反応は、各種の溶媒または溶媒混合物中で行う。その溶媒には、

水、MeOH、EtOH、tert-ブタノール、エーテル、THF、ベンゼン、ピリジン、アセトンなどのプロトン性および非プロトン性の両方の溶媒が含まれる。ジヒドロキシ化反応は-78°C~80°Cの温度で行われ、5分~24時間で完結する。そして得られるジオール生成物について、化合物6および7について前述した方法に従って酸化的開裂を行って、それぞれ化合物8および9からのC6-アルデヒド化合物10およびC8メチルエステル化合物を得ることができる。

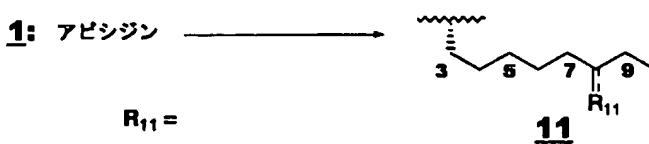
[0116]

以下の図式IIIについて説明すると、アビシジンのC8-ケトン基を類縁体合成の開始点とすることができる。

[0117]

[化15]

図式III



11a:	OH
11b:	OH, R _{11b}
11c:	OC(O)R _{11c} or OC(S)R _{11c}
11d:	OSO ₂ R _{11d}
11e:	H
11f:	NR _{11f} R _{11f}
11g:	=NOR _{11g}
11h:	=NNHSO ₂ R _{11h}
11i:	=CR _{11i} R _{11i}
11j:	エポキシド
11k:	SR _{11k}

[0118]

R_{11b}、R_{11c}、R_{11d}、R_{11f1}、R_{11f2}、R_{11g}、R_{11h}、R_{11i1}、R_{11i2}およびR_{11k}は独立に、置換されていても良いアルキル基またはアリール基である。

[0119]

図式IIIによると、側鎖C8-ケトン基を、LiBH₄、LiAlH₄、DIBAL-H(水素化ジイソブチルアルミニウム)、アルドリッヂ・ケミカル社(Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin)から市販のK-セレクト

リド（登録商標；K-Selectride：水素化ホウ素カリウムトリsec-ブチル）、アルドリッヂから市販のL-セレクトリド（登録商標；水素化ホウ素リチウムトリsec-ブチル）、アルドリッヂから市販のアルビン-ボラン（登録商標；Alpine-Borane：B-イソピノカンフェイル-9-ボラビシクロ[3.3.1]-ノナン）など、あるいは最も好ましくはNaBH₄など（これらに限定されるものではない）の当業者には公知の試薬を用いて還元して、C8アルコール化合物11aを得ることができる。これらの還元反応は、THF、エーテル、ジメチルエーテル、ジオキサン、EtOH、CH₂Cl₂、EtOAc、CHCl₃、ベンゼン、トルエンまたは最も好ましくはMeOHなど（これらに限定されるものではない）のプロトン性または非プロトン性溶媒中、-78°C～RTの温度で行うことができる。

【0120】

アピシジンの側鎖C8-ケトン基は、RMgBr、RMgCl、RMgI、RLi、R₂CuLi、RCeCl₂Liなどで処理して、置換アルコール化合物11bを形成することもできる。これらのRLi、RLiXまたはRMgX型反応物においてRは、アルキル基またはアリール基であり、それらのアルキル基およびアリール基は置換されていても良い。これらの置換反応は、Et₂O、ジオキサン、HMPA（ヘキサメチルホスホルアミド）、DMSO、NMP（1-メチル-2-ピロリジノン）、ジメトキシエタンなどまたは最も好ましくはTHFなど（これらに限定されるものではない）の溶媒または溶媒混合物中、-78°C～RTの温度で行うことができ、5分～12時間で完結する。

【0121】

上記のように形成されるC8-アルコール化合物11aは、公知のアルコールのアシル化、スルホニル化およびアルキル化方法を用いてアルキル化、アシル化またはスルホニル化することで、アピシジン誘導体化合物11cまたは11dを得ることができる。そこでアシル化は、当業者には公知の一般的な手順に従って、酸無水物、酸塩化物、クロロギ酸エステル類、カルバモイルクロライド類、C1C(S)OPh(F₅)、チオカルボニルジイミダゾール、イソシアネート類などの試薬およびアミン塩基を用いて行うことができる。スルホニル化は、スルホ

ニルクロライド類または無水スルホン酸類を用いて行うことができる。アルキル化は、ハロゲン化アルキル類またはトリクロロアセトイミデート類を用いて行うことができる。これらに反応に好適な溶媒には、ベンゼン、トルエン、CHCl₃、CH₂ClCH₂Clなどまたは最も好ましくはCH₂Cl₂などがあり、-40°C～80°Cの温度で行うことができる。

【0122】

化合物11aのC8位の水酸基は、バージェス (Burgess) 試薬、マーチン (Martin) のスルフラン試薬を用いて、あるいは化合物11dを塩基で処理することで脱離させて、C6, C7-およびC7, C8-オレフィン異性体の混合物を形成することができる。好適な塩基には、CH₂Cl₂、CHCl₃、トルエン、ベンゼン、MeOH、EtOH、ピリジンなどの溶媒中、0°C～110°Cの温度でEt₃N、EtN(iPr)₂、NaOMe、KOtBuなどまたは最も好ましくはDBUなど（これらに限定されるものではない）がある。化合物11aのC8-水酸基も、RがOPh、OPh(F₅)、Setなどまたは最も好ましくはN-1-イミダゾリルである中間体化合物11cを介しての還元によって脱離させることができる。中間体化合物11cは、CH₂Cl₂、CHCl₃、ベンゼン、MeOH、EtOHまたは最も好ましくはトルエンなど（これらに限定されるものではない）の溶媒中、-78°C～110°Cの温度で、酸素/Et₃B、AIBN(2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル)、過酸化ベンゾイルなどのラジカル開始剤、ならびにi i) Et₃SiH、Me₃SnH、Ph₃SnH、Ph₃AsH、nBu₃SnCl/NaBH₄などまたは最も好ましくはnBu₃SnHなど（これらに限定されるものではない）の水素化物源で処理して、化合物11eを形成する。

【0123】

アピシジンをモノ置換またはジ置換アミン、水素化物源およびプロトン源で処理して、化合物11fを形成することができる。好適な溶媒には、ベンゼン、トルエン、EtOH、iPrOHなどまたはより好ましくはMeOHなど（これらに限定されるものではない）がある。好適なプロトン源には、T_sOH、HCl、HCO₂H、PPTSなどまたは最も好ましくはHOAcなど（これらに限定

されるものではない)がある。中間体のイミンは、生成したままでin situで、あるいはディーンースタークトラップを用いて水の共沸除去を行った後に還元することができる。好適な還元剤には、LiAlH₄、NaBH₄、LiBH₄、H₂/ (10% Pd/C)などまたは最も好ましくはNaBH₃CNなど(これらに限定されるものではない)がある。

【0124】

オキシム化合物11gおよびヒドラゾン化合物11hは、プロトン源を有する溶媒中、アビシジンをヒドラジンで処理することで製造される。例えばアビシジンは、モノ置換またはジ置換アミンおよびプロトン源で処理することができる。好適な溶媒には、ベンゼン、トルエン、EtOH、iPrOHなどまたはより好ましくはMeOHなど(これらに限定されるものではない)がある。好適なプロトン源には、TsoOH、HCl、HCO₂H、PPTSなどまたは最も好ましくはHOAcなど(これらに限定されるものではない)がある。

【0125】

アビシジンを安定化ウイティッヒ試薬、不安定化ウイティッヒ試薬またはホーナー-エモンズ(Horner-Emmons)試薬で処理して、不飽和生成物である化合物11iを形成する。好適な試薬には、Ph₃P=CH₂、Ph₃P=CHMe、Ph₃P=CH(nPr)、(MeO)₂P(O)CH₂CO₂Me、Ph₃P=CH₂C(O)Meなど(これらに限定されるものではない)がある。これらのオレフィンか反応は、DMF(N,N-ジメチルホルムアミド)、MeOH、CH₂Cl₂、トルエン、Et₂O、MeCN、THFなど(これらに限定されるものではない)の溶媒中で行うことができ、-78°C~110°Cの温度で行うことができる。アビシジンのC8ケトンは、-78°C~50°Cの温度で、MeOH中CH₂=N₂またはMe₃SiCH=N₂、あるいはtBuOH、ジメトキシエタン、THF、DMF、DMSOまたはより好ましくはHMPAなどの溶媒中Me₃S(O)IおよびtBuOK、nBuLiまたはより好ましくはNaHなどの強塩基で処理することでエポキシド(化合物11j)に変換することができる。

【0126】

化合物 11d を適切な含硫黄求核剤で処理することで C8 に硫黄を導入して、化合物 11k を形成することができる。好適な求核剤には NaSMe、KSAc、HSPh/Et₃N、HSCH₂CH₂OH/EtN(iPr)₂ などがある。これらの反応は、MeOH、EtOH、DMF、DMSO、HMPA、NMP などの極性溶媒中、0°C~50°C の温度で容易に進行する。

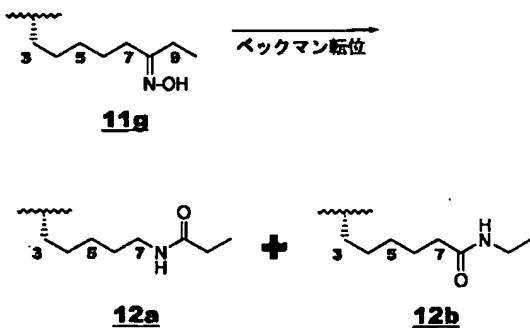
【0127】

以下の図式 IVについて説明すると、ベックマン転位による化合物 12a および 12b の形成は、0°C~50°C の温度で POCl₃、SOCl₂、MeSO₂Cl などまたはより好ましくは TscCl など（これらに限定されるものではない）のアシル化剤およびアミン塩基で化合物 11g を処理することで誘発することができる。好適なアミン塩基には、Et₃N、EtN(iPr)₂、ルチジン、DBU (1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン) などまたは最も好ましくはピリジンなどがある。ピリジンはこの反応の溶媒としても役立つ場合があるか、あるいは別形態として MeCN、ベンゼン、トルエン、ジオキサンなどを用いることができる。

【0128】

【化16】

図式 IV



【0129】

以下の図式 Vについて説明すると、C7-アルデヒド化合物 6 を、当業界で公知の条件下で NaOCl/HOAc/MeOH、tBuOCl/MeOH/ピリ

ジンなどまたは最も好ましくはPDC/DMF/MeOHなどの好適な酸化剤で処理することで酸化して、相当するC7メチルエステル化合物13とすることができると考えられる。C7メチルエステル化合物13はさらに、別の誘導体の原料として用いることができる。同様に、C6-アルデヒド化合物10を酸化して、その相当するC6メチルエステルとすることができます（不図示）。

【0130】

【化17】

図式V



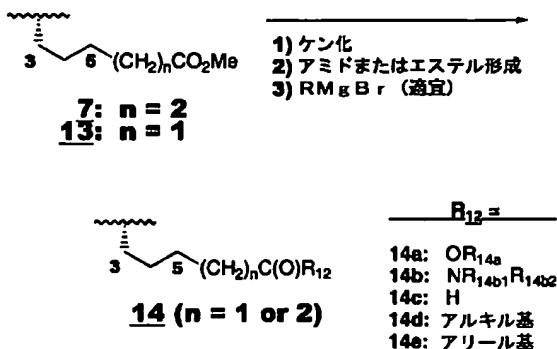
【0131】

以下の図式VIについて説明すると、メチルエステル化合物7および13を、一連のエスティル、アミドおよびケトンに変換することができる。

【0132】

【化18】

図式VI



【0133】

R_{14a} 、 R_{14b1} および R_{14b2} はそれぞれ独立に、置換されていても良いアルキル基またはアリール基である。

【0134】

NaOH、KOH、Me₃SiOK、LiOOHなどまたはより好ましくは

LiOHなど（これらに限定されるものではない）の試薬で化合物7を処理することで、ケン化を行うことができると考えられる。溶媒または溶媒混合物には、MeOH、EtOH、tBuOH、DMF、DMSO、HMPA、Et₂O、THFおよび水などがある。その反応は0℃～100℃の温度で進行する。アミドおよびエステル形成は、当業者には公知の標準的なエステル形成試薬およびアミド形成試薬を用いて、そのように製造されたC8-カルボン酸（化合物14a）を反応させることで行うことができる。このエステル化反応は、少なくとも1当量のアルコールHORを用いて行う。好ましくは10～100当量のアルコールを用いるが、エステル化はアルコールを溶媒として用いて実施することができる。エステル化試薬には、ジシクロヘキシリカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（EDC・HCl）、ジイソプロピルカルボジイミド、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート（BOP）、ビス（2-オキソ-3-オキサソリジニル）ホスフィンクロライド（BOP-C1）、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキソトリス-ピロリジノ-ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート（PyBOP）、クロロ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート（PyC1OP）、プロモ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート（PyBrOP）、ジフェニルホスホリルアジド（DPPA）、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロホスフェート（HTU）、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-ビス（ペントメチレン）ウロニウム・ヘキサフルオロホスフェートおよび2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨージドなど（これらに限定されるものではない）がある。このエステル形成反応は、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシ-7-アザ-ベンゾトリアゾール、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジンまたは4-ピロリジノピリジンを適宜加えることで促進することができる。このエステル形成反応は一般に、少なくとも1当量の（ただし、数当量を用いることが可能である）トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどのアミン塩基を用いて行う。当業者には公知の条件を用いて、カルボニ

ル基を、その相当する酸塩化物または混成無水物を介して、エステル結合形成用に活性化させることができる。エステル形成反応は、-20℃～60℃の範囲の温度で、例えば塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジンなどの非プロトン性溶媒中で行い、約15分～約24時間で完結する。適切なアミンHNR_{14b1}R_{14b2}を用い、相当するカルボン酸からエステルについて記載の方法に従って（上記参照）、アミド（R₁₂はNR_{14b1}R_{14b2}である）を製造する。

【0135】

アミド化合物14b（NR_{14b1}R_{14b2}はN(OMe)Meである）を求核剤で処理して、相当するアルデヒド（化合物14c）およびケトン類（化合物14dおよび14e）を得ることができる。好適な求核剤には、化合物11aおよび11bの製造について前述した水素化物試薬、RLiまたはRMgXなど（これらに限定されるものではない）がある。さらに、アルデヒドおよびケトン生成物14c、14bおよび14eをさらに、水素化物試薬、RLiまたはRMgXと反応させて、前記の相当するアルコール付加物を形成することができる。

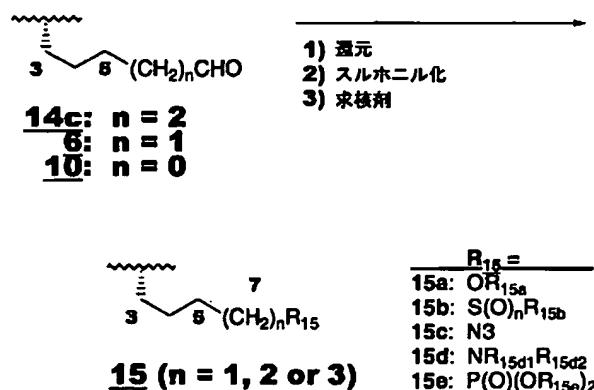
【0136】

以下の図式VIIについて説明すると、アルデヒド化合物6、10および14cは、各種誘導体製造の原料として役立つ。

【0137】

【化19】

図式VII



【0138】

R_{15a} 、 R_{15b} 、 R_{15d1} 、 R_{15d2} および R_{15e} はそれぞれ独立に、置換されていても良いアルキル基またはアリール基である。

【0139】

化合物6、10および14cにおける側鎖アルデヒド基を水素化物試薬で還元することで化合物15a ($R_{15a} = H$) を製造した。そして得られる側鎖アルコールを、図式IIIで前述した方法に従ってスルホニル化することができる。次に、適切な硫黄、窒素またはリン求核剤でスルホニル基を置換することで、それぞれ化合物15b、15cおよび15eを形成することができる。好適な求核剤には、 $NaSMe$ 、 $KSac$ 、 NaN_3 、 $(PhCH_2O)_2P(O)H$ 、 $(P(OCH_2Ph)_3$ 、 $(MeO)_2P(O)H$ 、 $P(OMe)_3$ などがある。

【0140】

さらに側鎖アジド化合物15cを、 $H_2/10\%Pd/C$ 、 $HSac/MeOH$ 、 $SnCl_2$ 、 Ph_3P/H_2O など（これらに限定されるものではない）当業者には公知の条件を用いて還元して、側鎖アミン化合物を形成することができる（不図示）。そして得られるアミン化合物を、上記の方法に従ってアシル化、アルキル化またはスルホニル化することができる。別法として、上記のような好適なアミンを用いるアルデヒド化合物6、10および14cの還元的アミノ化によって、アミン化合物15dが得られる。

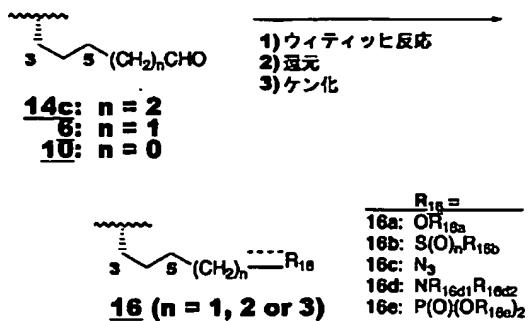
【0141】

以下の図式VIIIについて説明すると、安定化ウイティッヒ試薬、不安定化ウイティッヒ試薬またはホーナー-エモンズ試薬とアルデヒドを反応させることで、化合物6、10および14cの側鎖を延長して、化合物16aを形成することができる。

【0142】

【化20】

図式VIII



【0143】

R_{16a} 、 R_{16b} 、 R_{16d1} 、 R_{16d2} および R_{16e} はそれぞれ独立に、置換されていても良いアルキル基またはアリール基である。

【0144】

化合物16aの側鎖は、当業者には公知の条件を用いる接触水素化によって還元することができる。好適な触媒には、5%Pd/C、10%Pd/C、Pd(OH)₂、PtO₂、RhCl₃、RuCl₂(PPh₃)₃などがある。水素化反応は、CH₂Cl₂、CHCl₃、トルエン、MeOH、EtOH、EtOAc、アセトン、THF、Et₂O、ジメトキシエタン、DMF、DMSOなどの溶媒または溶媒混合物中で行うことができる。還元は、1~10気圧の水素圧で行うことができ、反応は5分~24時間で完結する。 R_{16a} または R_{16b} がエステル部分を表すアピシジン類縁化合物16aまたは16bの場合、エステルをケン化し、そうして得られるカルボン酸を前記の方法に従って他のエステルまたはアミドに変換することができる。

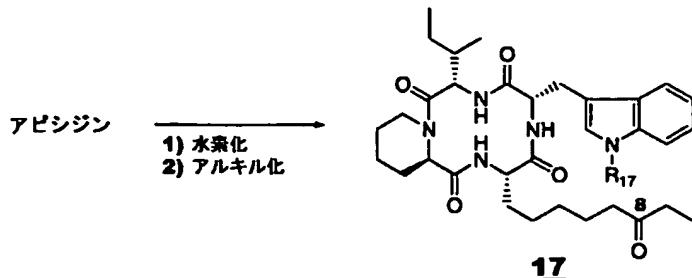
【0145】

以下の図式IXについて説明すると、アピシジンのN-メトキシ基を前記の方法に従って水素化することで脱離させることができ、そうして得られる遊離インドール塩素化合物を、インドール類について公知のアシル化、スルホニル化およびアルキル化法を用いてN-アルキル化、アシル化またはスルホニル化して、アピシジン誘導体化合物17を形成することができる。

【0146】

【化21】

図式1-X



【0147】

R_{17} は、置換されていても良いアルキル基またはアリール基である。

【0148】

そこで、当業者には公知の一般的な手順に従って、酸無水物、酸塩化物、クロロギ酸エステル類、カルバモイルクロライド類、イソシアネート類などの試薬を用いてアシル化を行うことができる。スルホニル化は、スルホニルクロライド類または無水スルホン酸類を用いて行うことができる。アルキル化は、ハロゲン化アルキルを用いて行うことができる。これらのアシル化、スルホニル化およびアルキル化反応に好適な塩基には、 KH 、 $nBuLi$ 、 $tBuLi$ 、 $LiN(iPr)_2$ 、 $NaN(SiMe_3)_2$ 、 $KN(SiMe_3)_2$ などまたはより好ましくは NaH などがある。これらの反応に好適な溶媒または溶媒混合物は、ベンゼン、トルエン、 $CHCl_3$ 、 CH_2ClCH_2Cl 、 CH_2Cl_2 、DMSO、HMPA、NMPなどまたは最も好ましくはDMFなどがあり、その反応は $-40^{\circ}C$ ～ $80^{\circ}C$ の温度で行うことができる。

【0149】

新たに組み込んだ R_{17} 基がエステル部分を有する場合、アピシジン誘導体化合物17をケン化して相当するカルボン酸とし、前述の条件を用いて一連のアミドに変換することができる。

【0150】

新たに組み込んだ R_{17} 基がアルコール官能基を有する場合、アピシジン誘導体化合物17を、前述の方法に従ってアシル化、アルキル化、リン酸エステル化

またはスルホニル化することができる。別法として、そのアルコール官能基をスルホン酸エステルまたはハロゲン化物などの脱離基に変換し、前述の方法に従つて適切な硫黄、窒素またはリン求核剤で置換することができる。

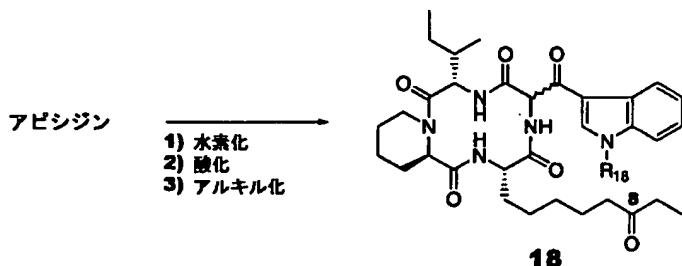
【0151】

以下の図式Xについて説明すると、当業者には公知の条件を用いて、アビシジンのトリプトファンをアリル酸化して、 β -オキソアビシジン類縁化合物18を形成することができる。(R₁₈は何？)。

【0152】

【化22】

図式X



【0153】

R₁₈は、置換されていても良いアルキル基またはアリール基である。

【0154】

好適な酸化剤には、tBuOOH、SeO₂、CrO₃、Na₂CrO₄、PCCなどまたはより好ましくはDDQ (2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン) などがあるが、これらに限定されるものではない。適切な溶媒または溶媒混合物には、DMF、トルエン、ベンゼン、CH₂Cl₂、CHCl₃、HOAc、ピリジン、THF、MeOH、EtOH、水などまたはより好ましくはMeCNなどがある。これらの反応は-20°C~50°Cの温度で行い、5分~24時間で完結する。化合物18の β -オキソトリプトファン結合の立体化学を、ピリジン、Et₃N (iPr)₂、NaH、KH、DBU、ルチジンまたは最も好ましくはEt₃Nなどの塩基で処理することで変えることができる。エピマー化反応は、CHCl₃、CH₂ClCH₂Cl、MeOH、EtOH、DMF、DMSO、NMPなどまたは最も好ましくはCH₂Cl₂などの溶

媒中、0℃～50℃の温度で進行する。 β -オキソトリプトファンの窒素は、前述の方法に従って、アルキル化、アシリル化、スルホニル化またはリン酸化することができます。

【0155】

化合物18の β -オキソカルボニルは、ラジカル条件下で水素化物源を用いて選択的に還元することができる。好適な水素化物源には、ラジカル開始剤存在下でのMe₃SnH、nBu₃SnCl/NaBH₄、Ph₃SnH、Ph₃AsHなどまたは最も好ましくはnBu₃SnHなどがある。好適なラジカル開始剤には例えば、過酸化ベンゾイル、Et₃B/O₂などまたは最も好ましくはAIBNなどがある。カルボニル還元に好適な溶媒には、MeOH、EtOH、水、ベンゼンまたは最も好ましくはトルエンなどがある。その反応は0℃～110℃の温度で進行する。

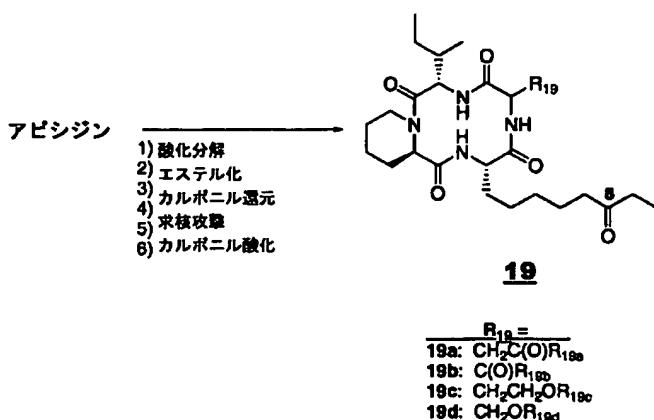
【0156】

以下の図式X Iについて説明すると、当業者には公知の条件を用いて、アピシンのインドールについて酸化的分解を行って、カルボン酸化合物19a (R₂=OH)を製造することができる。

【0157】

【化23】

図式X I



【0158】

R_{19a}、R_{19b}、R_{19c}およびR_{19d}はそれぞれ独立に、置換されて

いても良いアルキル基またはアリール基である。

【0159】

好適な酸化剤には、 $KMnO_4$ 、 $KMnO_4/NaIO_4$ 、 $NaIO_4/RuO_4$ などまたは最も好ましくは $NaIO_4/RuCl_3$ などがあるが、これらに限定されるものではない。好適な溶媒または溶媒混合物は、 $CHCl_3$ 、 CH_2ClCH_2Cl 、 $MeCN$ 、 $MeOH$ 、 $EtOH$ 、 $tBuOH$ などまたは最も好ましくは CH_2Cl_2 などがある。この反応は0°C～50°Cの温度で進行する。このカルボン酸を、前述の方法に従ってエステルまたはアミドに変換することができる。

【0160】

別法として、最初にメチルエステル（例： R_{19a} が OMe である化合物 19a）を製造し、 $LiN(OMe)Me$ 、 $Me_2AlN(OMe)Me$ または最も好ましくは $Bz Mg N(OMe)Me$ と反応させて、 R_{19a} が $N(OMe)Me$ であるワインレブアミド化合物 19a を製造することができる。その反応に好適な溶媒には、 Et_2O 、ジメトキシエタン、ジオキサンなどまたは最も好ましくは THF などがある。この反応は -78°C～50°C の温度で行い、30 分～1 時間で完結する。

【0161】

化合物 19a の C8-ケトン基の側鎖の相当するアルコールへの還元は、前述の方法に従って進行する。そうして直接形成したワインレブアミドを次に、前述の方法に従って水素化物試薬、 RLi または $RMgX$ と反応させて、相当するアルデヒドまたはケトンを製造することができる（例： R_{19a} が H、アルキルまたはアリール基である 19a）。この時点では、側鎖 C8-アルコールを前述の方法に従って酸化し戻して、C8-ケトンを再度形成することができる。

【0162】

化合物 19aにおいて R_{19a} が OH である場合、そのカルボン酸を BH_3 を用いて還元して、アルコール化合物 19c (R_{19c} は H である) を形成することができる。このアルコールを、前述の方法に従ってアシリ化、スルホニル化またはリン酸化することができる。アルコール化合物 19c を Ar_3Bi 試薬で処

理することで、 R_{19c} がアリール基である相当するアリールエーテル化合物 19c が形成される。テトラペプチドでの α および β の両方の立体化学を、前述の方法に従って得ることが可能である。

【0163】

上記図式 X I においてアピシジンに代えて β -オキソアピシジン誘導体化合物 18 を用いることで、切断アピシジン類縁体化合物 19b および 19d が形成される。

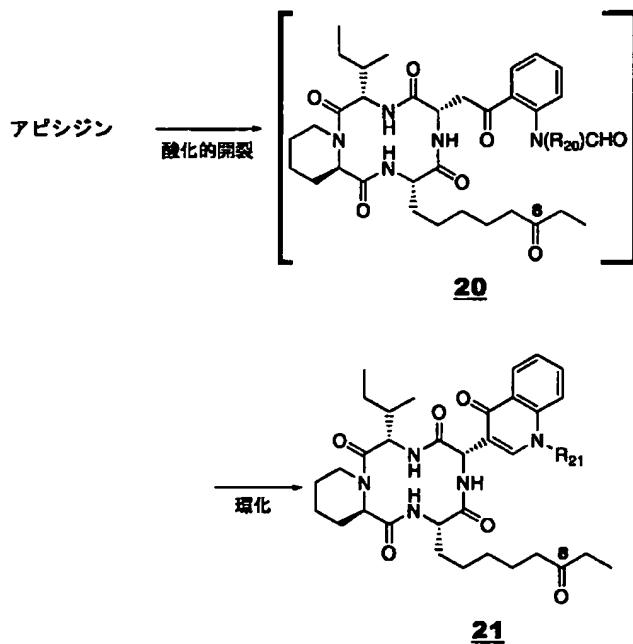
【0164】

図式 X II について説明すると、当業者には公知の条件を用いてアピシジンにおける 2, 3-インドール結合を酸化的に開裂させて、化合物 20 を形成することができる。

【0165】

【化 24】

図式 X II



【0166】

R_{20} および R_{21} はそれぞれ独立に、置換されていても良いアルキル基またはアリール基である。

【0167】

好適な酸化剤には、 $KMnO_4$ 、 $NaIO_4$ 、 $Pb(OAc)_4$ などまたは最も好ましくはオゾンなどがある。この反応は、 $CHCl_3$ 、 CH_2ClCH_2Cl などまたはより好ましくは CH_2Cl_2 などの溶媒中、 $-78^\circ C \sim RT$ の温度で行うことができ、反応は1分～2時間で完結する。化合物20を塩基で処理することで、アルドール環化が誘導されて、キノロン化合物21が形成される。この反応に好適な塩基には、 Et_3N 、 $EtN(iPr)_2$ 、ピリジン、DBU、 $NaOMe$ 、 $NaOEt$ 、 $NaHCO_3$ などまたはより好ましくは $KOtBu$ などがある。アルドール環化は、 CH_2Cl_2 、 $CHCl_3$ 、 $MeOH$ 、 $EtOH$ 、DMF、THF、 Et_2O 、DMSO、水などまたはより好ましくは $tBuO$ Hなどの溶媒または溶媒混合物中で行うことができる。その反応は $0^\circ C \sim RT$ の温度で10分間～12時間以内に完結する。図式XIIにおいてアビシジンに代えてN-置換-N-デスマトキシアビシジン誘導体（化合物17）を用いることで、N-置換キノロン誘導体が形成される。

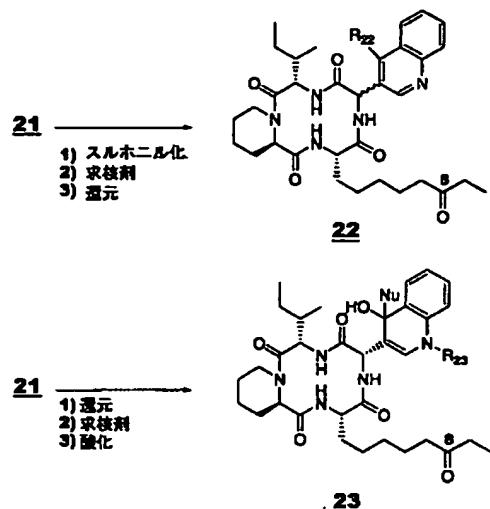
【0168】

以下の図式XIIIについて説明すると、前述の方法に従ってキノロン化合物21をスルホニル化剤で処理して、 R_{22} がスルホネート部分である化合物22を形成することができる。

【0169】

【化25】

図式 X I I I



【0170】

R_{22} および R_{23} はそれぞれ独立に、置換されていても良いアルキル基またはアリール基である。

【0171】

この反応中、テトラペプチド環結合部分での立体化合物の一部転換が生じる。化合物 22 の R_{22} が OSO_2CF_3 である場合、トリフレートを、 NaBr 、 NaCl 、 KI 、 NaN_3 、 NaSMe 、 KSAc 、ピリジンなど（これらに限定されるものではない）のハロゲン、硫黄求核剤または窒素求核剤などの好適な求核剤で置換することができる。得られる化合物は示していない。この置換反応に好適な溶媒には、 CH_2Cl_2 、 CHCl_3 、DMF、DMSO、HMPA、NMPなどがあるが、これらに限定されるものではない。反応は、 $0^\circ\text{C} \sim 80^\circ\text{C}$ の温度で進行する。

【0172】

R_{22} が $\text{N}-1-\text{ピリジニウム}$ であるアピシジン誘導体化合物 22 の場合、前述の接触水素化を用いてピリジニウム基を還元することができる。

【0173】

さらに、アピシジン誘導体化合物 21 の C8-ケトン基を最初に還元することができます。そうして形成されるキノロンカルボニルを、前述の方法に従って水素

化物試薬、 R_Li または $RMgX$ などの求核剤と反応させることができる。アピシジン誘導体化合物 23 は、前述の方法に従って C8-アルコールを再度酸化することで製造することができる。

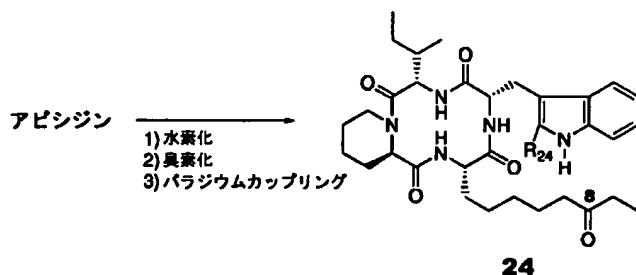
【0174】

以下の図式 X I Vについて説明すると、当業者には公知の条件を用いて N -メトキシ基を脱離させた後にインドールC2位でアピシジンを臭素化して、 R_{24} が B_r である化合物 24 を形成することができる。

【0175】

【化26】

図式 X I V



【0176】

好適な臭素化剤には、 B_r_2 、 $Hg(OAc)_2/B_r_2$ 、 CB_r_4 、 CuB_r_2 、 $HOBr$ 、 $B_r_2/HOAc/NaOAc$ などまたは最も好ましくは N -プロモコハク酸イミドなどがあるが、これらに限定されるものではない。臭素化反応は、過酸化ベンゾイル、 Et_3B/O_2 または AIBNなどのラジカル開始剤によって促進することができる。

【0177】

そうして得られる 2-プロモインドールを、さらにパラジウム触媒、塩基および ArX と反応させて、アリールカップリング反応を誘発することができる。好適なパラジウム触媒には、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd(OAc)/PPh_3$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 、 $Pd(dba)_2/PPh_3$ などまたは最も好ましくは $Pd(PPh_3)_4$ などがあるが、これらに限定されるものではない。この反応に好適な塩基には、 $KOtBu$ 、 $CsCO_3$ または最も好ましくは $NaHCO_3$

³などがあるが、これらに限定されるものではない。このカップリング反応に好適な溶媒または溶媒混合物には、トルエン、DMF、MeCN、NMP、DMSO、H₂O、EtOHまたは最も好ましくはジオキサン／水などがある。好適なArX基には、PhB(OH)₂、2-ナフチルボロン酸、(4-Me)PhB(OH)₂、(4-F)PhOTfなどがあるが、これらに限定されるものではない。反応は、RT～110℃の温度で、30分～48時間以内に完結する。

【0178】

側鎖修飾アビシジン誘導体の合成

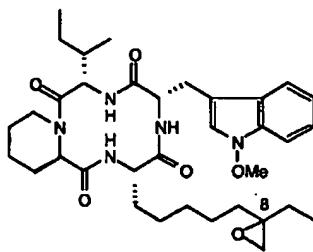
下記の実施例および本明細書の別の箇所において、具体的に別段の断りがない限り、パーセント表示はいずれも重量基準である。さらに、具体的に別段の断りがない限り、化合物の比率はいずれも体積基準である。室温(RT)とは、約18℃～約25℃の温度を意味する。温度が具体的に記載されていない場合、条件は室温であると理解される。量について具体的に記載せず成分を用いることが記載されているある種の段階については、当業者であれば所望の結果を理解できるものと考えられ、その量を容易に決定することができる。全般に、純粋な実施例化合物の純度は約95%より高い純度であった。

【0179】

実施例1

【0180】

【化27】



【0181】

以下の手順によって実施例1の化合物を製造した。室温で、i) 60%NaH 5.6mgおよびii) HMPA 0.35mLの混合物にMe₃S(O)I 27mgを加えた。得られた溶液を5分間放置した。次に、アビシジン 1.2m

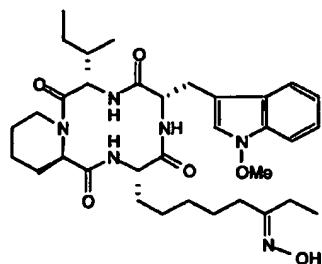
g の DMF (9.5 μL) 中混合物を加えて反応混合物を得た。48時間後、水で反応停止し、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で脱水して、実施例 1 の化合物 8 mg を製造した。そうして得られた実施例 1 の化合物はそれ以上の精製が必要なく、¹H NMR および MS [m/z : 638 (M⁺ + 1)] によって特性決定した。

【0182】

実施例 2

【0183】

【化28】



【0184】

以下の手順によって実施例 2 の化合物を製造した。室温で、アビシジン 20 mg の CH₂Cl₂ (10 mL) 溶液に、HCl · H₂N OH 60 mg および Et₃N 181 μL を加えた。得られた溶液を 12 時間経過させた。揮発分を減圧下に除去した。後処理を行わずに、60 分間の直線傾斜での 1 : 3 MeCN : H₂O から 100% MeCN を特徴とする傾斜溶離を用いる分取 RP-HPLC (逆相高速液体クロマトグラフィー) を行って、実施例 2 の化合物を得た。そうして得られた純粋な実施例 2 の化合物を、¹H NMR および MS [m/z : 639.3 (M⁺ + 1)] によって特性決定した。

【0185】

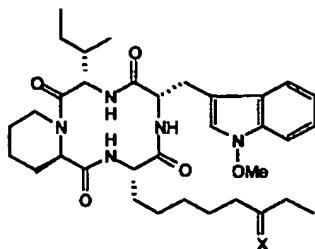
実施例 3 A ~ 3 M

化合物 11f、11g および 11h についておよび実施例 2 の化合物について図式 I II に示した一般的手順に従って、実施例 3a ~ 3m の化合物を製造した。実施例 3a ~ 3m の化合物は下記の化学式によって表され、NMR および質量

分析による特性決定を行った。

【0186】

【化29】



【0187】

【表2】

表 1

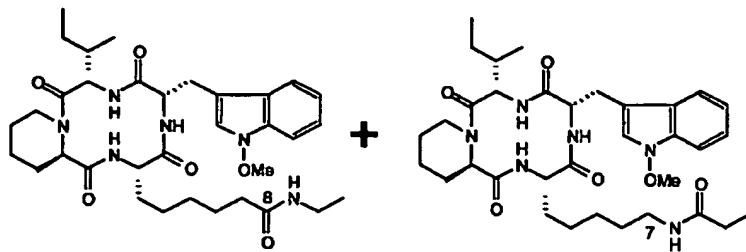
実施例	X基	質量スペクトラム
実施例3 a	NNHSO ₂ Ph (4-Me)	-----
実施例3 b	NOCH ₂ Ph	729.2 (M ⁺ +1)
実施例3 c	NNH-ダンシリ	871.2 (M ⁺ +1)
実施例3 d	NOCH ₂ CO ₂ -Na ⁺	-----
実施例3 e	NOCH ₂ CO ₂ H	697.2 (M ⁺ +1)
実施例3 f	NOMe	653.2 (M ⁺ +1)
実施例3 g	NNH-テキサスレッド	1227.2 (M ⁺ +1)
実施例3 h	NOCH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₂ OH	-----
実施例3 i	NOCH ₂ C(O)(N-1-ピロリジニル)	-----
実施例3 j	NOCH ₂ CO ₂ Me	-----
実施例3 k	NO C(O) Ph	-----
実施例3 l	NO C(O) Me	-----
実施例3 m	NO C(O) tBu	-----

【0188】

実施例4 Aおよび4 B

【0189】

【化30】



実施例 4a

実施例 4b

【0190】

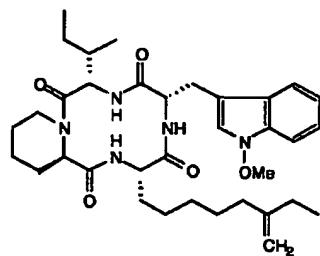
以下の手順に従って、実施例 4 a および 4 b の化合物を製造した。0℃で、実施例 2 の化合物（アピシジンの C 8-ケトオキシム）3 mg のピリジン（0.5 mL）溶液に、p-トルエンスルホニルクロライド 4.5 mg を加えて溶液を形成した。その溶液を 0℃ に 10 分間維持し、昇温させて RT とし、50 分間経過させた。次に、飽和ブラインおよび飽和 NaHCO₃（水溶液）各 1 mL を加えた。次に、溶液を EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で脱水した。傾斜溶離（1 : 3 MeCN : H₂O 定組成で 10 分間、次に直線傾斜で 75 分間かけて 100 %MeCN へ）を用いる分取 RP-HPLC を行って、純粋な実施例 4 a および 4 b の化合物の混合物を得た。そうして得られた純粋な混合物について、¹H NMR および MS [m/z : 639, 2 (M⁺⁺ + 1)] によって特性決定を行った。

【0191】

実施例 5

【0192】

【化31】



【0193】

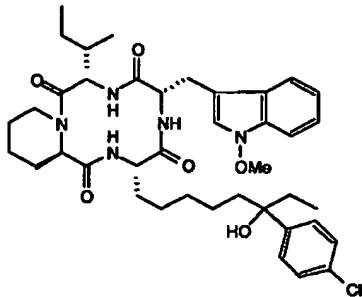
以下の手順に従って、実施例5の化合物を製造した。室温（R T）で、i) N_aHの60%オイル中分散品16.8mg、ii) DMF 2mLおよびiii) HMPA 0.2mLにPh₃PCH₃⁺Br⁻ 114mgを加えて混合物を形成した。混合物の発泡が停止した後、アビシジン 20mgのDMF (1mL) 溶液を加えた。得られた溶液を4時間経過させた。後処理を行わず、傾斜溶離（1:3 MeCN:H₂O定組成で10分間、次に直線傾斜で75分間かけて100%MeCNへ）を用いる分取RP-HPLCを行って、純粋な実施例5の化合物14mgを得た。それについて、¹H NMRおよびMS [m/z: 622, 3 (M⁺⁺ + 1)]によって特性決定を行った。

【0194】

実施例6 A～6 D

【0195】

【化32】



実施例 6a

【0196】

以下の手順に従って、実施例6aの化合物を製造した。0°Cで、THF 1.75mLおよびピリジン 0.25mLの混合液中のアビシジン 15mgに、(4-C1) PhMgBrの1.0M Et₂O溶液 0.12mLを滴下した。0°Cで1時間後、追加の(4-C1) PhMgBrの1.0M Et₂O溶液 0.12mLを加えた。得られた溶液を0°Cで1時間、RTで1時間経過させた。溶液に飽和NH₄C1（水溶液）を加えることで反応停止した。反応停止した混合物をEtOAcで抽出し、Na₂SO₄で脱水した。傾斜溶離（1:3 MeCN:

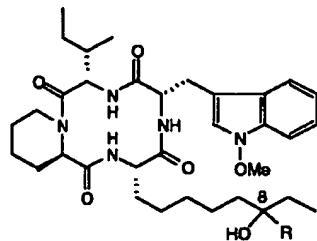
H_2O 定組成で10分間、次に直線傾斜で75分間かけて100%MeCNへ)を用いる分取RP-HPLCを行って、純粋な実施例6aの化合物8mgを得た。それについて、 ^1H NMRおよびMS [m/z : 736.3 (M^++1)]によって特性決定を行った。

【0197】

実施例6b、6cおよび6dの化合物は、以下に示した化学構造によって表される。具体的な置換基を、表2に表形式で示してある。実施例6b、6cおよび6dの化合物は、実施例6aの化合物について上記の条件と同様の条件下に、化合物11bについて図式IIIに示した一般的手順に従って製造した。

【0198】

【化33】



【0199】

【表3】

表 2

実施例	R基	質量スペクトラム
実施例6b	CH_2Ph	716.4 (M^++1)
実施例6c	C_6H_{11}	708.4 (M^++1)
実施例6d	CH_2CH_3	654.4 (M^++1)

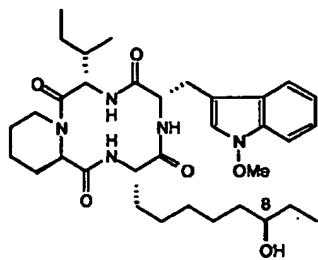
【0200】

実施例7

シクロ(N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-ヒドロキシデカノイル)。

【0201】

【化34】



【0202】

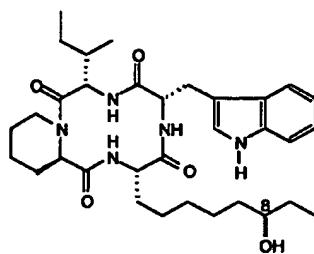
実施例7の化合物の製造を、最初に0°Cで、アピシジン300mgのMeOH(12mL)溶液にNaBH₄ 18mgを加えて行った。次に、直ちに氷浴を外し、溶液をRTで4時間攪拌した。アセトンを加えて反応停止し、溶媒を室温で減圧下に除去した。残留物をCH₂Cl₂に溶かし、飽和NaHCO₃に投入し、1:9 iPrOH:CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。溶離液として1:1アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーを行って、純粋な生成物を得た。純粋な実施例7の化合物を、¹H NMRによって特性決定した。TLC: R_f = 0.32 (1:1アセトン:ヘキサン)。

【0203】

実施例8

【0204】

【化35】



【0205】

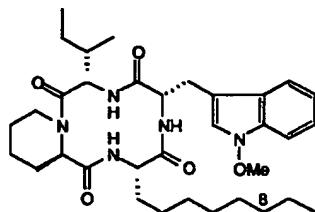
原料としてN-デスマトキシアピシジンを用いた以外、実施例7の手順に従って、実施例8の化合物を製造した。実施例8の化合物は、¹H NMRおよびMS [m/z: 596 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【0206】

実施例9

【0207】

【化36】



【0208】

以下の方法によって実施例9の化合物を製造した。室温で、シクロ（N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-ヒドロキシ-デカノイル）40mgのCH₂Cl₂（1.6mL）溶液に、チオカルボニルイミダゾール57mgを加えた。得られた溶液を75℃で2時間加熱した。次に、DMAP（4-ジメチルアミノピリジン）1mgを加え、溶液を75℃で1時間、RTで48時間経過させた。溶媒を減圧下に除去した。純粋な中間体生成物8-OC（S）イミダゾリルアピシジン（シクロ（N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-イミダゾリルチオノオキシ-デカノイル）とも称される）を、展開液を1:3:96 NH₄OH:MeOH:CHCl₃とするPTLC（1500μmプレート2枚）によって得て、¹H NMRおよびMS [m/z: 610 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【0209】

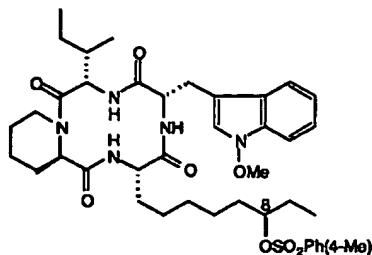
上記によって調製された、1.6mLトルエンの中間体8-OC（S）イミダゾリルアピシジン59mgに2.6mgAIBNと53μLのnBu₃SnHを加えた。該溶液を真空中で80℃1時間加熱することで減圧下で濃縮し、MeCNとヘキサンを用いて分離した。ヘキサン層は除去した。揮発分を減圧下で取り除き、傾斜溶離（4:6から1:0 MeCN:H₂O）を用いるRP-HP LCを行って純粋な実施例9の生成物を得た。これを¹H NMR及びMS [m/z: 610 (M⁺+1)]によって特性分析した。

【0210】

実施例10

【0211】

【化37】



【0212】

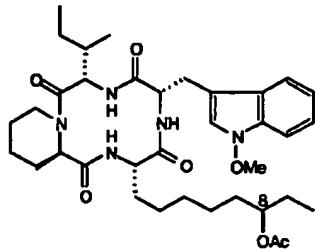
シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-ヒドロキシデカノイル) 100mg のピリジン (2mL) 溶液に R T で DMAP 10mg を加えることで、実施例10の化合物を製造した。次に、無水トシリ酸 94mg を加えた。RT で 3 時間後、溶液を飽和 NaHCO₃ に投入し、CH₂Cl₂ で抽出し、Na₂SO₄ で脱水した。傾斜溶離 (溶離液として 1 : 1 : 98、次に 1 : 2 : 97、次に 1 : 3 : 96 NH₄OH : MeOH : CHCl₃) を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーを行って、純粹な実施例10の化合物を得た。実施例10の化合物は、¹H NMR によって特性決定した。TLC : R_f = 0.36 (1 : 3 : 96 NH₄OH : MeOH : CHCl₃)。

【0213】

実施例11

【0214】

【化38】



【0215】

実施例11の化合物の製造手順は以下の通りであった。室温で、1 : 1 THF : MeOH (10mL) 中のアピシジン 100mg に、NaBH₄ 50mg を加えた。RTで30分後、溶液をブライൻに投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。そして得られた残留物にピリジン 2mL を加え、次に DMAP 10mg を加え、Ac₂O 10滴を加えた。RTでさらに15分後、溶液を80°Cで10分間加熱したが、反応は認められなかった。追加の新鮮な Ac₂O (未開封瓶から) 5滴を加え、溶液を RT で 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物をジオキサンから凍結乾燥した。傾斜溶離 (3 : 7 から 6 : 4 MeCN : H₂O) を用いる分取RP-HPLCによって、純粋な実施例11の生成物 69mgを得た。それを ¹H NMR および MS [m/z : 668, 6 (M⁺+1)] によって特性決定した。HPLC : t_R = 4.95 分 (6 : 4 MeCN : H₂O, 1.5mL/分、ライニン社 (Rainin Co.) から市販のゾルバックス (Zorbax; 登録商標) RX-8)。

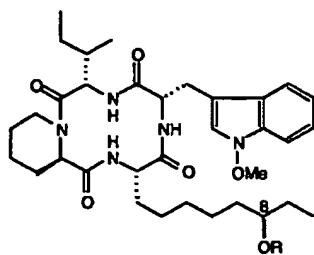
【0216】

実施例12A～12E

図式III、化合物11cおよび11dに記載の手順に従い、実施例10および11についての手順と同様にして、以下の実施例12a～12fの化合物を製造し、NMRおよび質量分析によって特性決定した。

【0217】

【化39】



【0218】

【表4】

表 3

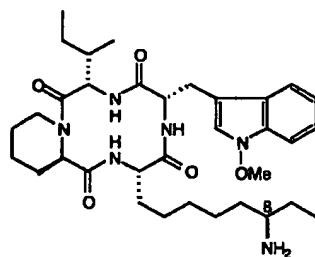
実施例	R基
12a	C(O)Ph
12b	C(O)tBu
12c	C(O)Ph(F5)
12d	SO ₂ Me
12e	SO ₂ Ph(4-NO ₂)
10	SO ₂ Ph(4-Me)

【0219】

実施例13

【0220】

【化40】



【0221】

実施例13の化合物を製造するため、アピシジン100mgのEtOAc(5mL)溶液にRTで、(Me₃Si)₂NH 0.16mLおよびZnCl₂ 235mgを加えた。溶液を55℃で12時間加熱した。溶液を冷却して0℃とし、NaBH₄ 12mgを加えた。1時間後、溶液を昇温させてRTとし、さ

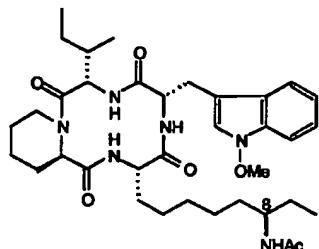
らに2時間経過させた。溶液を1:1ブライン:飽和NaHCO₃に投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。傾斜溶離(3:7から6:4MeCN:H₂O)を用いる分取RP-HPLCを行って、純粋な実施例13の生成物を得て、¹H NMRおよびMS [m/z: 625.3 (M⁺+1)]によって特性決定した。TLC: R_f = 0.22分 (1:9:90NH₄OH:MeOH:CHCl₃)。

【0222】

実施例14

【0223】

【化41】



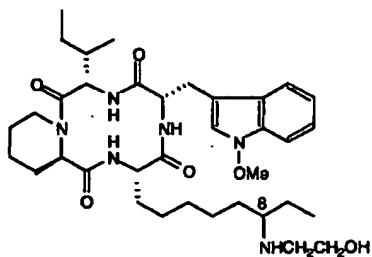
【0224】

実施例14の化合物を製造するため、8-アミノ-8-デスオキソアビシジン14mgのピリジン(2mL)溶液に0℃で、Ac₂O 2滴および触媒量のDMPを加えた。溶液を0℃で30分間、RTでさらに30分間攪拌した。次に、メタノール1mLを加え、溶液を減圧下に濃縮した。分取RP-HPLC精製(25:75MeCN:H₂Oで10分間と次に、70分間の直線傾斜で100%MeCNへの傾斜溶離)を行って、純粋な実施例14の化合物を得て、¹H NMRおよびMS [m/z: 667.4 (M⁺+1)]によって特性決定した。TLC: R_f = 0.67分 (1:9:90NH₄OH:MeOH:CHCl₃)。HPLC: t_R = 4.60分、1:1MeCN:H₂O、1.5mL/分、ゾルバックス(登録商標)RX-8)。

【0225】

実施例15

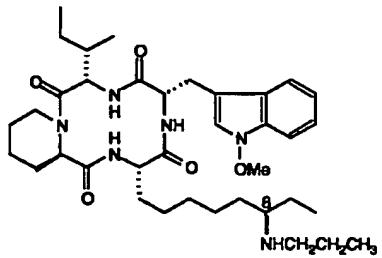
【0226】
【化42】



【0227】

最初に、RTでアピシジン6.0 mgのMeOH (0.5 mL) 溶液に、i) ピリジン1 mL、ii) エタノールアミン40 μL、iii) 氷HOAc (pH約5.0) 60 μLおよびiv) 粉末4 Åシーブスを加えることで、実施例15の化合物を製造した。溶液を冷却して0℃とし、NaCNBH₃ 7.9 mgを加えた。2時間後、溶液を昇温させてRTとし、12時間経過させた。溶液を、溶出液として1:1 CH₂Cl₂:MeOHを用いてセライト濾過剤 (Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsinから市販) で濾過し、減圧下に容量を低減し、飽和NaHCO₃に投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。1:1 MeCN:H₂Oから100%MeCNの傾斜溶離を用いる分取RP-HPLCによって、純粋な実施例15の化合物4.2 mgを得た。そうして得られた生成物について、¹H NMRおよびMS [m/z: 669 (M⁺+1)]によって特性決定を行った。

【0228】
実施例16
【0229】
【化43】



【0230】

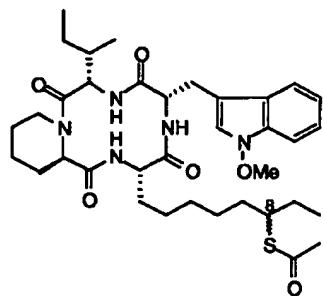
実施例15と同様にして、実施例16の化合物を製造した。RTでアビシン60mgのMeOH(0.5mL)溶液に、i) ピリジン2mL、ii) プロピルアミン0.5mL、iii) 氷HOAc(pH約4.5)1mLおよびiv) 粉末4Åシーブスを加えた。溶液を冷却して0℃とし、NaCNBH₃60mgを加えた。2時間後、溶液を昇温させてRTとし、12時間経過させた。溶液を、溶出液として1:1CH₂Cl₂:MeOHを用いてセライト濾過し、減圧下に容量を低減し、飽和NaHCO₃に投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として2:18:80 NH₄OH:MeOH:CH₂Cl₂を用いるシリカゲルでのPTLC(1500μmプレート1枚)を行って、純粋な実施例16の化合物を得た。そうして得られた純粋な実施例16の化合物について、¹H NMRおよびMS[m/z: 667(M⁺+1)]によって特性決定を行った。

【0231】

実施例17

【0232】

【化44】



【0233】

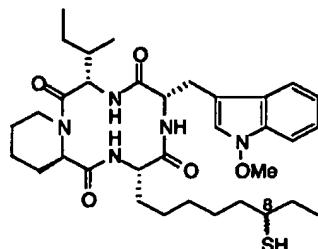
実施例17の化合物を製造するため、実施例10のC8-トシレート化合物18. 1mgの9.5%EtOH(3mL)溶液に、KSAc 32mgを加えた。溶液を70°Cで3時間加熱した。溶液を冷却してRTとし、飽和NH₄Cl(水溶液)を加えた。次に、溶液をEtOAcで抽出し、Na₂SO₄で脱水した。溶液を濾過し、溶媒留去して乾固させた。展開液として3:7アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのPTLC(1000μmプレート1枚)によって、純粹な実施例17の生成物3. 4mgを得た。それを¹H NMRで特性決定した。

【0234】

実施例18

【0235】

【化45】



【0236】

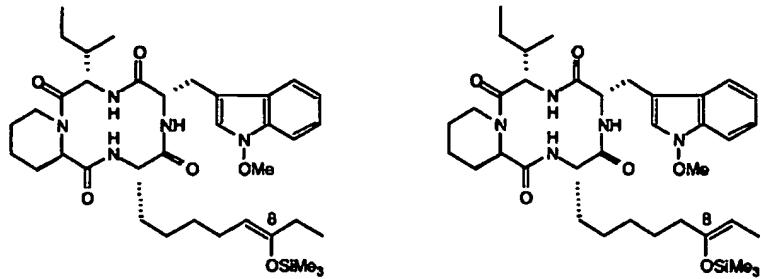
実施例18の化合物を製造するため、実施例17のC8-チオアセテート化合物3. 4mgをRTで、NaOMeの2M MeOH溶液0. 2mLに入れ、3時間経過させた。溶液を飽和NH₄Cl(水溶液)に投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。溶液を濾過し、溶媒留去して乾固させ、RP-HPLC後に純粹な実施例18の化合物を得た。そうして得られた実施例18の化合物を¹H NMRで特性決定した。

【0237】

実施例19Aおよび19B

【0238】

【化46】



実施例 19a

実施例 19b

【0239】

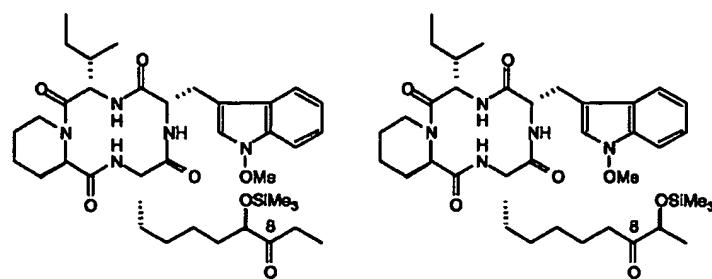
以下の手順によって、実施例 19 a および 19 b の化合物を製造した。得られる溶液が均一となるまで、アピシジン 50 mg を THF 5 mL 中 50 °C で加熱した。溶液を冷却して -78 °C とし、直ちにカリウムヘキサメチルジシラザンの 0.5 M トルエン溶液 800 μL を加えた。5 分後、THF (1 mL) 溶液としての TMSCl 40 L を加えた。-78 °C で 10 分後、飽和 NaHCO₃ 5 mL を加えることで反応停止した。次に、溶液を最初に EtOAc で抽出し、次に CH₂Cl₂ で抽出して、Na₂SO₄ で脱水した。実施例 19 a の化合物および実施例 19 b の化合物の粗混合物を、それ以上精製せずに次の反応に用いた。粗収量は 74 mg (14.5%) であった。その混合物は ¹H NMR で特性決定した。TLC : R_f = 0.52 (1 : 2 アセトン : ヘキサン)。

【0240】

実施例 20 A および 20 B

【0241】

【化47】



実施例 20a

実施例 20b

【0242】

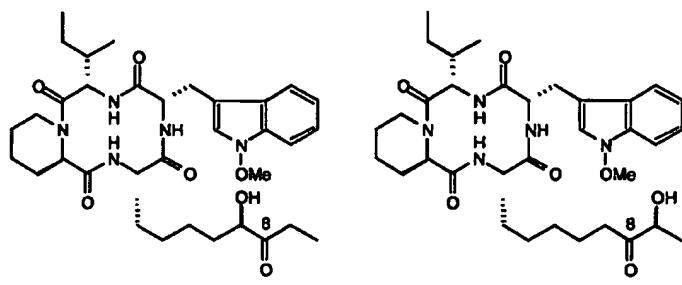
実施例20aおよび20bの化合物を製造するため、実施例19aの化合物であるシクロ（N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-トリメチルシロキシー-7-エン-デカノイル）および実施例19bの化合物であるシクロ（N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-トリメチルシロキシー-8-エン-デカノイル）の粗約1:1混合物をRTでCH₂Cl₂ 5mLに入れ、それに固体NaHCO₃ 200mgを加えた。その溶液に、85%MCPBA 20mgを加えた。5分後、1:1飽和Na₂S₂O₃：飽和NaHCO₃で反応停止し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。それによって、溶離液として4:1ヘキサン：アセトンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー後に、実施例20aの化合物シクロ（N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-7-トリメチルシロキシ-デカノイル）および実施例20bの化合物シクロ（N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-9-トリメチルシロキシ-デカノイル）の純粋な混合物43mgを得た。混合物を¹H NMRによって特性決定した。
TLC: R_f = 0.33 (1:2アセトン:ヘキサン)。

【0243】

実施例21Aおよび21B

【0244】

【化48】



実施例 21a

実施例 21b

【0245】

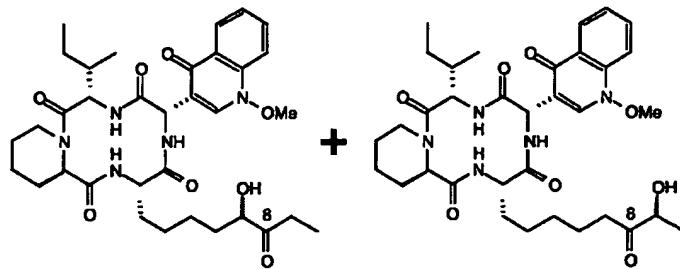
以下の手順によって、実施例 21 a および実施例 21 b の化合物を製造した。
 実施例 20 a の化合物シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-7-トリメチルシリコキシデカノイル) および実施例 20 b の化合物シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-9-トリメチルシリコキシデカノイル) の 1 : 1 混合物 43 mg の THF (4 mL) 溶液に RT で、nBu₄NF の 1M THF 120 μL を加えた。RT で 20 分後、溶媒を減圧下に留去し、後処理を行わずに、粗混合物を 6 : 4 MeCN : H₂O を用いる RP-HPLC によって精製した。得られた実施例 21 a および 21 b の純粋な混合物を、¹H NMR および MS [m/z : 657.2 (M⁺ + NH₄)] によって特性決定した。TLC : R_f = 0.14 (1 : 2 アセトン : ヘキサン)。

【0246】

実施例 22 A および 22 B

【0247】

【化49】



実施例 22a

実施例 22b

【0248】

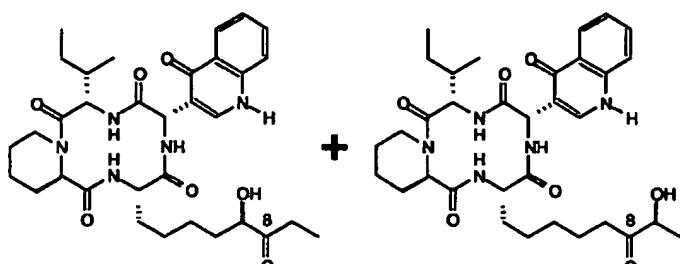
実施例 19～21 の手順に従って、実施例 22 a および 22 b の化合物の純度 95 % 混合物を製造し、¹H NMR によって特性決定した。

【0249】

実施例 23 A および 23 B

【0250】

【化50】



実施例 23a

実施例 23b

【0251】

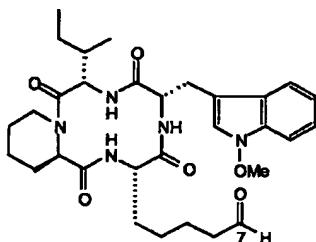
実施例 19～21 の手順に従って、実施例 23 a および 23 b の化合物の純度 95 % 混合物を製造し、¹H NMR によって特性決定した。

【0252】

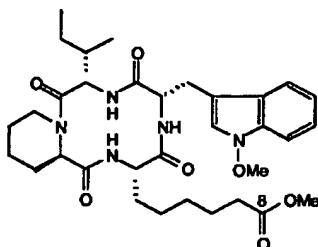
実施例 24 A および 24 B

【0253】

【化 51】



実施例 24a



実施例 24b

【0254】

実施例 21 a および 21 b の化合物の約 1 : 1 混合物 10 mg の MeOH (3 mL) 溶液に 0℃ でピリジン 10 mL を加え、次に Pb (OAc)₄ 10 mg を加えることで、実施例 24 a および 24 b を製造した。10 分後、溶液に Na₂S₂O₃ 2 mL を加えて反応停止し、ブライン約 2 mL で希釈し、CH₂Cl₂ で抽出し、Na₂SO₄ で脱水した。展開液として 1 : 2 アセトン : ヘキサンを用いるシリカゲル (500 μm プレート) での分取 TLC 後に、分離された純粹な生成物を得た。

【0255】

実施例 24 a の化合物シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-7-オキソ-ヘプタノイル) (5.5 mg) を、¹H NMRおよびMS [m/z : 582.2 (M⁺+1)] によって特性決定した。TLC : R_f = 0.16 (1 : 2アセトン:ヘキサン)。

【0256】

実施例 24 b の化合物シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-7-カルボキシメチル-ヘプタノイル) (6.5 mg) を、¹H NMRおよびMS [m/z : 626.3 (M⁺+1)] によって特性決定した。TLC : R_f = 0.23 (1 : 2アセトン:ヘキサン)。

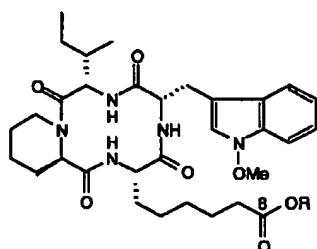
【0257】

実施例 25 A~25 D

実施例 24 b の手順に従って、実施例 25 a ~ 25 d の化合物を製造した。実施例 21 a および 21 b の化合物を原料とし、溶媒として適切なアルコールを用いて、以下の誘導体を製造し、NMRおよび質量分析によって分析を行った。

【0258】

【化52】



【0259】

【表5】

表 4

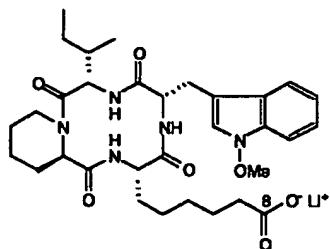
実施例	R基	質量スペクトラム
25 a	E t	640.5 (M ⁺ +1)
25 b	n P r	654.4 (M ⁺ +1)
25 c	n B u	668.3 (M ⁺ +1)
25 d	i P r	654.4 (M ⁺ +1)

【0260】

実施例26

【0261】

【化53】



【0262】

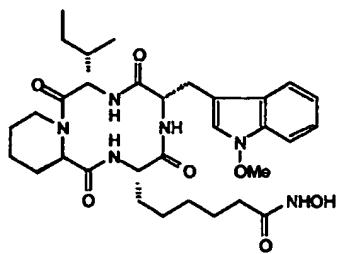
以下の手順によって、実施例26の化合物を製造した。シクロ（N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-7-カルボキシメトキシ-ヘプタノイル）41mgの3:1:1 THF:MeOH:H₂O (4mL) 溶液に0℃で、1M LiOH 100μLを加えた。溶液を1時間攪拌し、追加の1M LiOH 300μLを加えた。12時間後、後処理を行わず、傾斜溶離（5:95MeCN:H₂Oで平衡としたカラムで、25:75MeCN:H₂Oで40分間と、次に20分間かけて100%MeCNとする傾斜を使用、流量10mL/分）を用いる分取RP-HPLC後に、純粋な実施例26の生成物33mgを得た。実施例26の化合物を、¹H NMRおよびMS [m/z: 629, 2 (M⁺+NH₄)] によって特性決定した。HPLC: t_R=1.98分、4.5:5.5MeCN:H₂O、1.5mL/分、ゾルバックス（登録商標）RX-8）。

【0263】

実施例27

【0264】

【化54】



【0265】

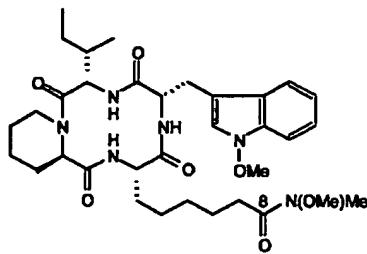
以下の手順によって、実施例27の化合物を製造した。シクロ（N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-7-カルボキシペプタノイル）・リチウム塩15mgのDMF(3mL)中混合物にRTで、 $H_2NOSi(Me)_2tBu$ 5.4mgおよびEDC・HCl 7mgを加えた。RTで2時間後、追加の $H_2NOSi(Me)_2tBu$ 15mgおよびEDC・HCl 14mgを加え、溶液を終夜攪拌した。氷HOAc 5滴およびMeOH 1mLを加えることで反応停止した。溶液をブライインに投入し、 CH_2Cl_2 で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物について、傾斜溶離(1:3:96 $NH_4OH:MeOH:CHCl_3$ から1:4:95 $NH_4OH:MeOH:CHCl_3$ 、そして1:9:90 $NH_4OH:MeOH:CHCl_3$)を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーを行った。クロマトグラフィー取得物に存在する少量のEDU不純物を除去するため、生成物を $CHCl_3$ 2mLおよび10%HOAc水溶液2mLに溶かした。5分後、水層を傾斜法によって除去し、洗浄をさらに2回繰り返して、純粋な実施例27の生成物5.5mgを得た。純粋な実施例27の生成物は、Fe(III) Cl_3 染色を用いるヒドロキサム酸について、染色陽性(紫色-橙赤色)であった。生成物は、 1H NMRおよびMS [m/z : 627.3 (M^++1)]によって特性決定した。TLC: $R_f=0.26$ (1:9:90 $NH_4OH:MeOH:CHCl_3$)。

【0266】

実施例28

【0267】

【化55】



【0268】

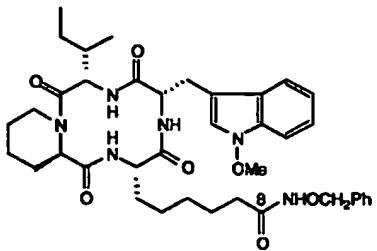
以下の手順によって、実施例28の化合物を製造した。シクロ（N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-7-カルボキシヘプタノイル）・リチウム塩30mgのDMF(1mL)中混合物にRTで、HCl·HN(OMe)Me 47mg、DMAP 2mg、HOBT(1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物)7mgおよびDIEA(Et₂NiPr)₉₀μLを加え、次にEDCI(1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩)12mgを加えた。36時間後、溶液をブラインに投入し、2N HClでpH約4.0の酸性とし、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。溶離液として1:3:96NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー後に、精製された実施例28の化合物29.6mgを得て、¹H NMRおよびMS[m/z: 655.3 (M⁺+1)]によって特性決定した。TLC: R_f=0.39 (1:3:96NH₄OH:MeOH:CHCl₃)。HPLC: t_R=3.90分(62:38MeCN:H₂O、1.5mL/分、ゾルバックス(登録商標) RX-8)。

【0269】

実施例29

【0270】

【化56】



【0271】

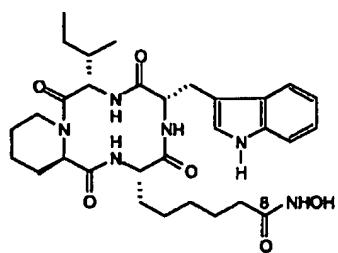
以下の手順によって、実施例29の化合物を製造した。シクロ（N-O-メチル-L-Trp-L-11e-D-Pip-L-2-アミノ-7-カルボキシペプタノイル）150mgのCH₂Cl₂（14mL）中混合物に0°Cで、HCl·H₂NOCH₂Ph 78mg、DIEA 0.13mL、HOBT 33mg、DMAP 2mgおよびBOP 108mgを加えた。0°Cで1時間、RTで12時間後、溶液を飽和NaHCO₃に投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として5:95MeOH:CHCl₃を用いるシリカゲルでの分取TLC（1000μmプレート5枚）後に、純粹な実施例29の化合物137mgを得て、¹H NMRによって特性決定した。TLC: R_f = 0.62 (5:95MeOH:CHCl₃)。HPLC: t_R = 7.46分 (45:55MeCN:H₂O, 1.5mL/分、ゾルバックス（登録商標）RX-8)。

【0272】

実施例30

【0273】

【化57】



【0274】

以下の手順によって、実施例30の化合物を製造した。シクロ（N-O-メチ

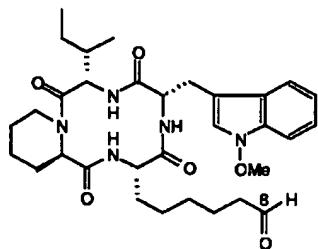
ルー-L-T r p-L-I l e-D-P i p-L-2-アミノ-7-(N-ベンジルオキシカルボキサミド)-ヘプタノイル) 130mgのMeOH(5mL)中混合物にRTで、5%Pd/Cを加え、H₂雰囲気(風船圧)とした。12時間後、Pd(OH)₂ 10mgを加え、反応をさらに2時間続けた。触媒を、溶出液としてMeOHを用いてセライト濾過し、溶液を減圧下に濃縮した。傾斜溶離(5:95MeCN:H₂Oで5分間と、次に55分間かけての傾斜で50:50MeCN:H₂Oへ)を用いるRP-HPLC精製後に、純粋な実施例30の生成物を得た。純粋な実施例30の化合物を、¹H NMRおよびMS [m/z: 597, 5 (M⁺+1)]によって特性決定した。TLC: R_f = 0.11 (1:9:90NH₄OH:MeOH:CHCl₃)。HPLC: t_R = 10.65分(2分間かけての5:95MeCN:H₂Oから1:1MeCN:H₂Oへの傾斜、1.0mL/分、ゾルバックス(登録商標) RX-8)。

【0275】

実施例31

【0276】

【化58】



【0277】

以下の手順によって、実施例31の化合物を製造した。シクロ(N-O-メチル-L-T r p-L-I l e-D-P i p-L-2-アミノ-7-(N-O-メチル-N-メチルカルボキサミド)-ヘプタノイル) 100mgのTHF(2mL)中混合物に0°Cで、CH₂=CHMgBrの1M Et₂O溶液(150μL)を加えた。0°Cで15分後、溶液を冷却して-78°Cとし、飽和NH₄CI 1mLを加えることで反応停止した。溶液をブラインに投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。溶離液として1:2アセトン:ヘキサン

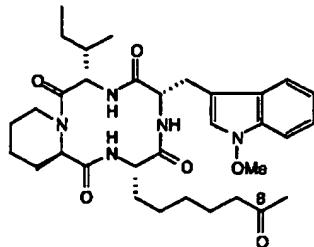
を用いるシリカゲルビペット層で生成物を部分的に精製した。展開液として 1 : 3 : 9 6 NH₄OH : MeOH : CHCl₃ を用いるシリカゲルでの分取 TLC (250 μm プレート 1 枚) 後、純粋な実施例 3 1 の化合物 2. 1 mg を得て、¹H NMR および MS [m/z : 596.3 (M⁺ + 1)] によって特性決定した。TLC : R_f = 0.57 (1 : 3 : 9 6 NH₄OH : MeOH : CHCl₃)。

【0278】

実施例 3 2

【0279】

【化 59】



【0280】

以下の手順によって、実施例 3 2 の化合物を製造した。シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-7-(N-メトキシ-N-メチルカルボキサミド)-ヘプタノイル) 7 mg の THF (1 mL) 中混合物に 0°C で、MeMgBr の 1 M Et₂O 溶液 (55 μL) を加えた。溶液を飽和 NH₄Cl に投入し、CH₂Cl₂ で抽出し、Na₂SO₄ で脱水した。展開液として 4 : 6 アセトン : ヘキサンを用いるシリカゲルでの分取 TLC (500 μm プレート 1 枚) 後、純粋な実施例 3 2 の化合物 4. 3 mg を得た。純粋な実施例 3 2 の化合物を ¹H NMR および MS [m/z : 610.3 (M⁺ + 1)] によって特性決定した。TLC : R_f = 0.22 (1 : 2 アセトン : ヘキサン)。HPLC : t_R = 4.51 分 (1 : 1 MeCN : H₂O, 1.5 mL/分、ゾルバックス (登録商標) RX-8)。

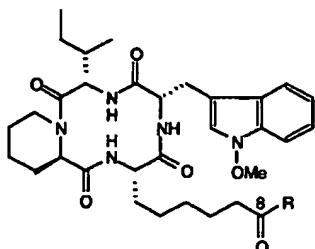
【0281】

実施例 3 3 A~3 3 C

実施例 26～34 に記載の手順に従って、下記の誘導体を製造した。

【0282】

【化60】



【0283】

【表6】

表 5

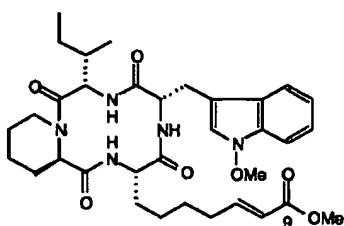
実施例	R基	質量スペクトラム
32	M e	610.3 ($M^+ + 1$)
33a	n P r	638.5 ($M^+ + 1$)
33b	i P r	638.5 ($M^+ + 1$)
33c	P h	672.5 ($M^+ + 1$)

【0284】

実施例 34

【0285】

【化61】



【0286】

以下の手順によって、実施例 34 の化合物を製造した。シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-7-オキソ-ヘプタノイル) 25mg、無水 LiCl 11mg および $(MeO)_2P(O)CH_3$

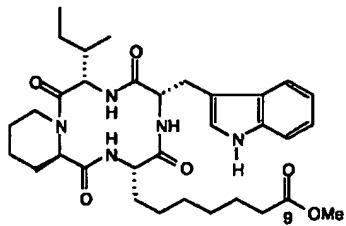
zCO_2Me 21 mLのMeCN (2.5 mL) 溶液にRTで、DIEA 42 mLを加えた。2時間後、溶液を飽和 NaHCO_3 に投入し、 CH_2Cl_2 で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。溶離液として1:2アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー後に、純粹な実施例34の生成物を得た。純粹な実施例34の化合物を ^1H NMRおよびMS [m/z: 638.2 ($\text{M}^+ + 1$)]によって特性決定した。TLC: $R_f = 0.38$ (1:2アセトン:ヘキサン)。HPLC: $t_R = 5.09$ 分 (1:1 MeCN:H₂O、1.5 mL/分、ゾルバックス (登録商標) RX-8)。

【0287】

実施例35

【0288】

【化62】



【0289】

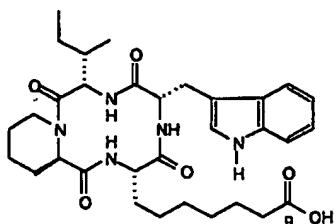
以下の手順によって、実施例35の化合物を製造した。シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-7,8-デヒドロ-8-カルボメトキシオクタノイル) 35 mg の1:1 THF:MeOH (4 mL) 溶液に、Pd(OH)₂を加え、 H_2 雰囲気 (風船圧) とした。12時間後、触媒を濾去し、溶離液として1:2アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー後に、純粹な実施例35の生成物 11.7 mg を得た。純粹な実施例35の化合物を ^1H NMRによって特性決定した。TLC: $R_f = 0.21$ (1:2アセトン:ヘキサン)。HPLC: $t_R = 3.84$ 分 (55:45 MeCN:H₂O、1.5 mL/分、ゾルバックス (登録商標) RX-8)。

【0290】

実施例 3 6

【0291】

【化63】



【0292】

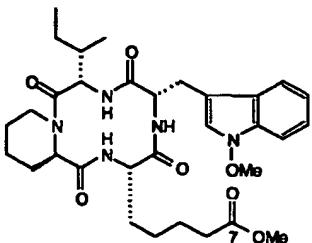
以下の手順によって、実施例 3 6 の化合物を製造した。シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-カルボメトキシオクタノイル) 1.0. 6 mg の 3 : 1 : 1 THF : MeOH : H₂O (1 mL) 中混合物に 0°C で、1M LiOH 1.5 mL を加えた。溶液を 0°C で 1 時間、RT で 6 時間、4°C で 3 日間攪拌し、追加の 1M LiOH 3.0 mL を加えた。さらに 8 時間後、溶媒を強い N₂ 気流を用いて除去して、後処理を行うことなく、分取 RP-HPLC (2 : 8 MeCN : H₂O で 10 分間、次に 60 分間かけて 100% MeCN とする傾斜を用いる傾斜溶離) を用いて精製することで、純粋な実施例 3 6 の生成物を得た。純粋な生成物を、¹H NMR および MS [m/z : 596.3 (M⁺+1)] によって特性決定した。HPLC : t_R = 2.89 分 (3 : 7 MeCN : H₂O, 1.5 mL/分、ゾルバックス (登録商標) RX-8)。

【0293】

実施例 3 7

【0294】

【化64】



【0295】

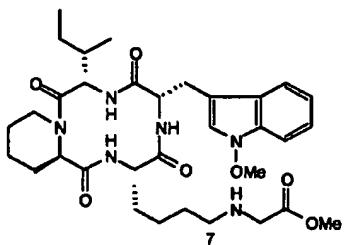
以下の手順によって、実施例37の化合物を製造した。シクロ（N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-7-オキソ-ヘプタノイル）25mgのDMF（1.25mL）溶液にRTで、MeOH 0.25mLを加え、次にPDC 67.5mgを加えた。溶液を3.5時間攪拌してから、溶離液としてMeOHを用い、最上層を約1.27cm（0.5インチ）のセライト層とする約2.54cm（1インチ）のシリカゲルで濾過した。展開液として5:95MeOH:CHCl₃を用いるシリカゲルでの分取TLC（1000μmプレート2枚）後に、純粋な実施例37の生成物9mgを得た。純粋な実施例37の化合物を、¹H NMRおよびMS [m/z: 612.3 (M⁺ + 1)]によって特性決定した。TLC: R_f = 0.24 (1:2アセトン:ヘキサン)。HPLC: t_R = 9.41分 (45:55MeCN:H₂O, 1.5mL/分、ゾルバックス（登録商標）RX-8)。

【0296】

実施例38

【0297】

【化65】



【0298】

エチルアミンを開けてグリシン酸メチルを用い、実施例15および図式III

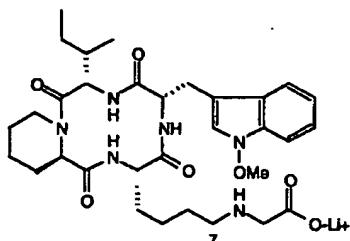
の手順を行うことで、実施例3-8の化合物を製造し、¹H NMRおよびMS [m/z : 655.0 (M⁺+1)] によって特性決定した。

[0299]

実施例 3 9

[0300]

[化66]



[0301]

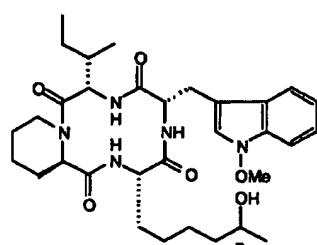
実施例36の手順に従い、実施例38のメチルエステルを原料として実施例39の化合物を製造し、¹H NMRおよびMS [m/z : 641.4 (M⁺+1)]によって特性決定した。

[0302]

塞施例 4-0

[0303]

[化6.7]



[0304]

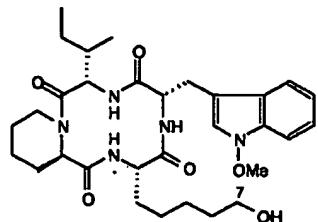
実施例3-2の化合物を原料として用い、実施例7の手順に従って実施例4-0の化合物を製造し、¹H NMRおよびMS [m/z : 598.3 (M⁺+1)]によって特性決定した。

[0305]

実施例 4 1

【0306】

【化68】



【0307】

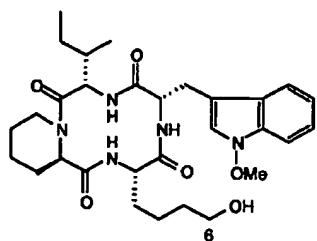
実施例 7 の手順に従って実施例 2 3 の化合物の C 7 - アルデヒドを変換することで実施例 4 1 の化合物を製造し、¹H NMR および MS [m/z : 584.2 (M⁺ + 1)] によって特性決定した。

【0308】

実施例 4 2

【0309】

【化69】



【0310】

以下の 2 つの方法によって実施例 4 2 の化合物を製造した。

【0311】

方法A

実施例 7 の手順に従い、シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-6-オキゾヘプタノイル) 64 mg の 1 : 1 THF : EtOH (1 mL) 溶液に 0 °C で NaBH₄ 2.1 mg を加えることで、実施例 5 8 a の化合物の C 6 - アルデヒドを実施例 4 2 の化合物に変換した。

1時間後、得られた溶液を飽和NH₄Clに投入し、CH₂Cl₂および3:7 iPrOH:CHCl₃(1回)によって十分に抽出した。有機層をNa₂SO₄で脱水した。展開液として1:1アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのPTLCに従って(500μmプレート1枚)、純粋な実施例42の化合物を得た。実施例42の化合物は、¹H NMRおよびMS [m/z: 570 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【0312】

方法B

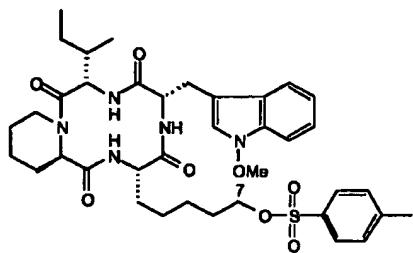
実施例55aおよび55bの化合物であるアピシジンの6, 7-および9, 10-エノンの約1:1混合物7.3mgをCH₂Cl₂ 1mLに-78℃で入れた。青色が消えなくなるまで、溶液にオゾンを吹き込んだ。強い窒素ガスを用いて過剰のオゾンを除去した。その溶液に、NaBH₄ 3.6mgの1:1EtOH:H₂O(120μL)中混合物を加え、冷却浴を外し、溶液を終夜経過させた。溶液を飽和NH₄Cl(水溶液)に投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として1:1アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのPTLC精製(500μmプレート1枚)を行って、純粋な実施例42の化合物を得た。

【0313】

実施例43

【0314】

【化70】



【0315】

以下の手順によって実施例43の化合物を製造した。実施例41の化合物であるシクロ(N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-ア

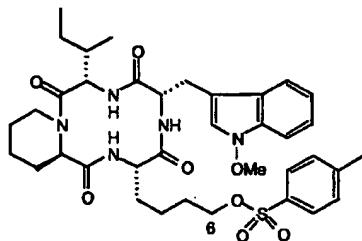
ミノ-7-ヒドロキシヘプタノイル) 32 mg の CH_2Cl_2 (2.5 mL) 溶液に 0°C で、DIEA 27 μL 、触媒量の DMAP および無水トルエンスルホン酸 36 mg を加えた。0°C で 1 時間および RT で 12 時間後、溶液を飽和 NaHCO_3 に投入し、 CH_2Cl_2 で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。展開液として 1 : 3 : 96 $\text{NH}_4\text{OH} : \text{MeOH} : \text{CHCl}_3$ を用いるシリカゲルでの分取 TLC (1000 μm ブレート 2 枚) によって、純粋な実施例 4-3 の生成物 20 mg を得て、 ^1H NMR および MS [m/z : 755.5 ($\text{M}^+ + \text{NH}_4$)] によって特性決定した。TLC : $R_f = 0.58$ (1 : 3 : 96 $\text{NH}_4\text{OH} : \text{MeOH} : \text{CHCl}_3$)。

【0316】

実施例 4-4

【0317】

【化71】



【0318】

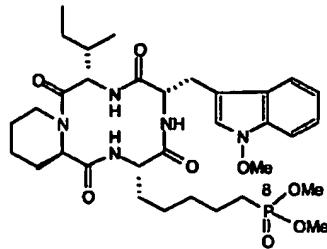
実施例 4-3 の手順に従って、実施例 4-2 の化合物シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-6-ヒドロキシヘキサノイル) から実施例 4-4 の化合物を製造し、 ^1H NMR および MS [m/z : ??? ($\text{M}^+ + \text{NH}_4$)] によって特性決定した。

【0319】

実施例 4-5

【0320】

【化72】



【0321】

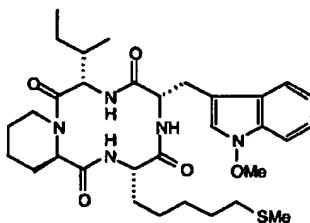
以下の手順によって実施例4 5の化合物を製造した。 $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{H}$ 9 μL の THF (350 μL) に室温で、注射器を用いて 95% NaH 2.5 mg を加え、溶液を 20 分間加熱還流した。溶液を冷却して RT とし、シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-7-(パラトルエンスルホニル)-ヘプタノイル) 25 mg を THF (350 μL) 溶液として加え、2 時間加熱還流し、冷却して RT とし、12 時間攪拌した。溶液を飽和 NaHCO_3 に投入し、 CH_2Cl_2 で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。展開液として 1 : 3 : 96 NH_4OH : MeOH : CHCl_3 を用いるシリカゲルでの PTLC (1000 μm プレート 1 枚) によって、純粋な実施例4 5の生成物 4. 1 mgを得た。その純粋な生成物を、 ^1H NMR および MS [m/z : 676 (M^++1)] によって特性決定した。

【0322】

実施例4 6

【0323】

【化73】



【0324】

以下の手順によって実施例4 6の化合物を製造した。シクロ (N-O-メチル

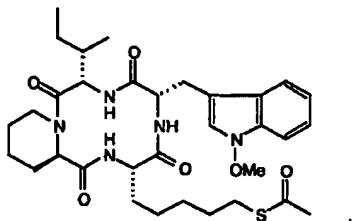
-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-7-(パラトルエンスルホニル)-ヘプタノイル) 5 mg の DMF (1 mL) 溶液に RT で NaSM_e 5 mg を加えた。2 時間後、溶液をブラインに投入し、CH₂Cl₂ で抽出し、Na₂SO₄ で脱水した。展開液として 1 : 2 アセトン : ヘキサンを用いるシリカゲルでの分取 TLC (500 μm プレート 1 枚) によって、純粋な実施例 4 6 の生成物を得た。その純粋な生成物を、¹H NMR および MS [m/z : 614.5 (M⁺+1)] によって特性決定した。TLC : R_f = 0.33 (1 : 2 アセトン : ヘキサン)。

【0325】

実施例 4 7

【0326】

【化74】



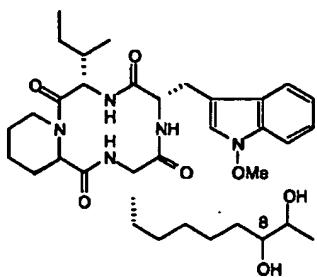
【0327】

以下の手順によって実施例 4 7 の化合物を製造した。シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-7-(パラトルエンスルホニル)-ヘプタノイル) 5 mg の DMF (1 mL) 溶液に RT で NaSAc 5 mg を加えた。2 時間後、溶液をブラインに投入し、CH₂Cl₂ で抽出し、Na₂SO₄ で脱水した。展開液として 1 : 2 アセトン : ヘキサンを用いるシリカゲルでの分取 TLC (500 μm プレート 1 枚) によって、純粋な実施例 4 7 の生成物を得た。その純粋な生成物を、¹H NMR および MS [m/z : 642.5 (M⁺+1)] によって特性決定した。TLC : R_f = 0.22 (1 : 2 アセトン : ヘキサン)。

【0328】

実施例 4 8

【0329】
【化75】



【0330】

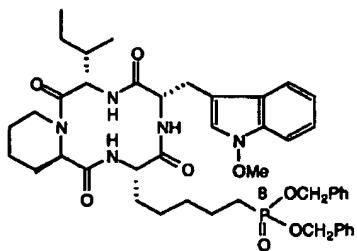
実施例 22 b の化合物を原料とし、実施例 7 に関する記載の手順に従って、実施例 48 の化合物を製造した。実施例 22 b の化合物の C 8 ケトン基を水酸基に変換することで、実施例 48 の化合物を形成し、それを ¹H NMR によって特徴性決定した。

【0331】

実施例 49

【0332】

【化76】



【0333】

以下の手順によって実施例 49 の化合物を製造した。リン酸ジベンジル 6.3 μL の THF (1 mL) 溶液を、注射器を用いて 95% NaH 7 mg に加え、溶液を 20 分間加熱還流した。混合物を冷却して RT とし、シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-7-(パラトルエンスルホニル)-オクタノイル) 70 mg を THF (1 mL) 溶液として加えた。得られた白色の不均一溶液を 2 時間加熱還流し、次に RT で 12 時間経過させ

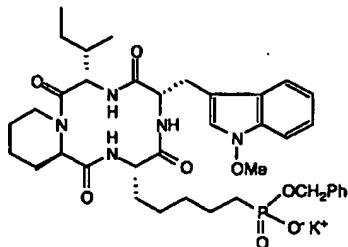
た。溶液を水に加え、 CH_2Cl_2 で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。展開液として 1 : 3 : 9 6 NH_4OH : MeOH : CHCl_3 を用いるシリカゲルでの PTLC (1 5 0 0 μm プレート 1 枚) によって、純粹な実施例 4 9 の生成物 2 6 mgを得た。その生成物を、 ^1H NMR および MS [m/z : 828 ($M^+ + 1$)] によって特性決定した。

【0334】

実施例 5 0

【0335】

【化77】



【0336】

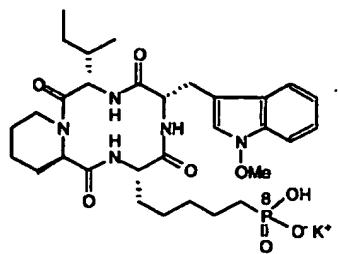
以下の手順によって実施例 5 0 の化合物を製造した。シクロ (N—O—メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-7-ジベンジルホスホノ-オクタノイル) 11 mg の H_2O 44 μL および KHCO_3 1. 3 mg を含む iPrOH (2 mL) 溶液に RT で、10% Pd/C 1 mg を加えた。水素雰囲気とした (風船圧)。12 時間後、触媒を溶出液として 1 : 1 MeOH : H_2O を用いるセライトでの濾過によって除去した。溶液を減圧下に濃縮し、残留物を CHCl_3 および次に EtOAc によって洗浄した。残留ガラス状物を水から凍結乾燥して、生成物 3 mgを得た。生成物を ^1H NMR および MS [m/z : 738 ($M^+ + 1$)] によって特性決定した。

【0337】

実施例 5 1

【0338】

【化78】



【0339】

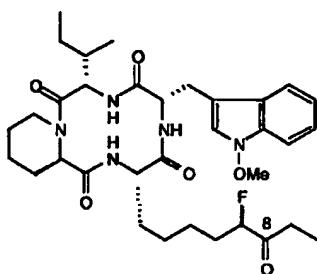
以下の手順によって実施例51の化合物を製造した。シクロ（N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-7-ジベンジルホスホノ-オクタノイル）2mgのiPrOH（2mL）溶液に、水8μL、KHC_O₃ 0.25mgおよび10%Pd/C 0.5mgを加え、風船の水素雰囲気とした。RTで7時間後、触媒をセライトでの濾過によって除去し、水で洗浄した。純粋な実施例51の生成物3mgを¹H NMRおよびMS [m/z : 648 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【0340】

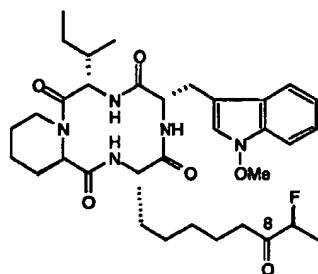
実施例52Aおよび52B

【0341】

【化79】



実施例 52a



実施例 52b

【0342】

以下の手順によって実施例52aおよび52bの化合物を製造した。シクロ（N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-7-ヒドロキシ-8-オキソ-デカノイル）およびシクロ（N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-9-ヒドロキシ-8-オキソ

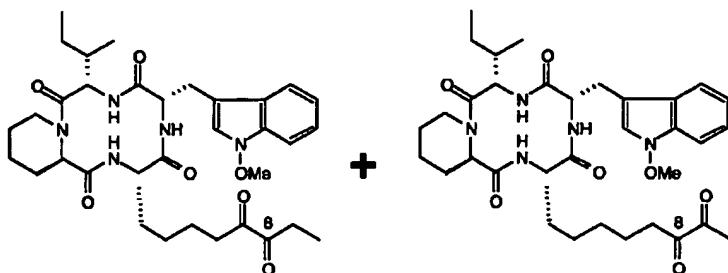
ーデカノイル) 3 mg) の約 1 : 1 混合物 3 mg の CH₂Cl₂ (0.25 mL) 溶液に -78°C で、粉末の活性化 4 Å シーブスを加え、次に Et₂N S F₃ 1.5 μL を加えた。溶液を 1 時間かけて昇温させて -10°C とし、飽和 NaHCO₃ を加えることで反応停止した。溶液を CH₂Cl₂ で抽出し、Na₂SO₄ で脱水した。展開液として 1 : 3 : 96 NH₄OH : MeOH : CHCl₃ を用いるシリカゲルでの PTLC (500 μm プレート 1 枚) によって、純粋な実施例 52a および 52b の約 1 : 1 混合物を得た。混合物 2.5 mg について、¹H NMR および MS [m/z : 641 (M⁺+1)] による特性決定を行った。

【0343】

実施例 53A および 53B

【0344】

【化80】



実施例 53a

実施例 53b

【0345】

以下の手順によって実施例 53a および 53b の化合物を製造した。実施例 20a および 20b の化合物であるシクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-7-ヒドロキシ-8-オキソデカノイル) およびシクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-9-ヒドロキシ-8-オキソデカノイル) の約 1 : 1 混合物 6 mg に RT で、粉末の活性化 4 Å シーブスを加え、次に N-メチルモルホリン-N-オキサイド 3 mg および TPAP 0.3 mg を加えた。1 時間後、混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、溶出液として CH₂Cl₂ を用いるセライトでの濾過を

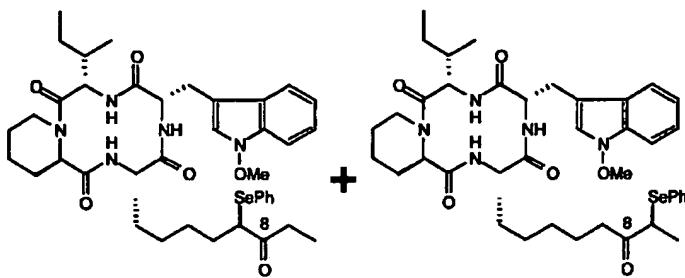
行った。濾液を 10% NaHSO₃ (水溶液) で抽出し、水で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水した。展開液として 1 : 3 : 96 NH₄OH : MeOH : CHCl₃ を用いる PTLC (500 μm ブレート 1 枚) によって、純粋な生成物を得た。純粋な実施例 53a および 53b の各化合物 3.5 mg を、¹H NMR および MS [m/z : 637 (M⁺ + 1)] によって特性決定した。

【0346】

実施例 54A および 54B

【0347】

【化81】



実施例 54a

実施例 54b

【0348】

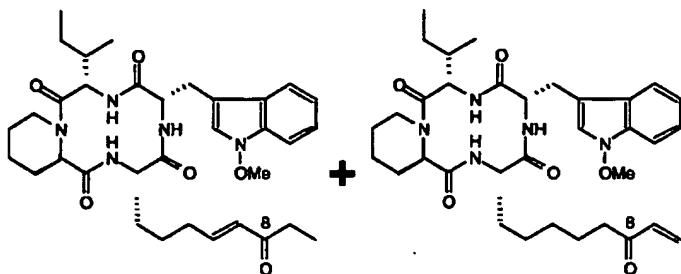
以下の手順によって実施例 54a および 54b の化合物を製造した。アビシジン 2 g の THF (32 mL) 溶液に 0°C で、カリウムヘキサメチルジシラザンの 0.5 M トルエン溶液 14 mL を加えた。溶液を 0°C で 30 分間経過させた。次に、固体の PhSeCl 25. g を加え、溶液を昇温させて RT とし、2 時間経過させた。飽和 NaHCO₃ (水溶液) を加えることで反応停止し、CH₂C_l₂ で抽出し、Na₂SO₄ で脱水し、傾斜溶離 (ヘキサンから 1 : 1 EtOAc : ヘキサン、そして次に 1 : 1 アセトン : ヘキサン) を用いるシリカゲルの 8 × 14 cm 層で濾過を行った。それ以上精製せずに、生成物を実施例 55a および 55b の化合物の製造に用いた。そうして得られた混合物 2.3 g を ¹H NMR および MS [m/z : 780.3 (M⁺ + 1)] によって特性決定した。TLC : R_f = 0.60 (1 : 3 : 96 NH₄OH : MeOH : CHCl₃)。

【0349】

実施例 55 A および 55 B

【0350】

【化82】



実施例 55a

実施例 55b

【0351】

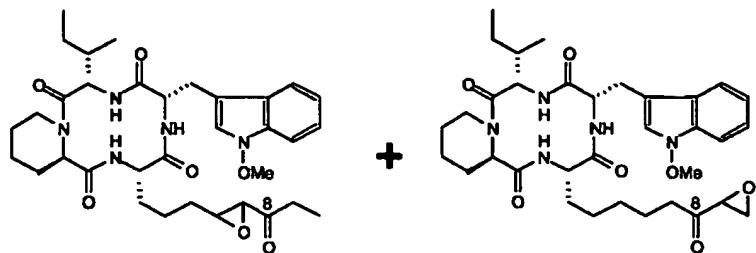
以下の手順によって実施例 55 a および 55 b の化合物を製造した。シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-7-フェニルセレニル-デカノイル) およびシクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-9-フェニルセレニル-デカノイル) の約 1 : 1 混合物 2.2 g の THF (40 mL) 溶液に 0°C で、30% H₂O₂ 7.3 mL を加えた。溶液を昇温させて 50°C とし、10 分後に冷却して 0°C とし、飽和 Na₂S₂O₃ で反応停止し、CH₂Cl₂ で抽出し、Na₂SO₄ で脱水した。溶離液として 4 : 6 アセトン : ヘキサンを用いるシリカゲルでの精製後、純粋な実施例 55 a および 55 b の混合物 2.30 mg について、¹H NMR および MS [m/z : 622, 3 (M⁺ + 1)] による特性決定を行った。TLC : R_f = 0.38 (1 : 3 : 96 NH₄OH : MeOH : CHCl₃)。

【0352】

実施例 56 A および 56 B

【0353】

【化83】



実施例 56a

実施例 56b

【0354】

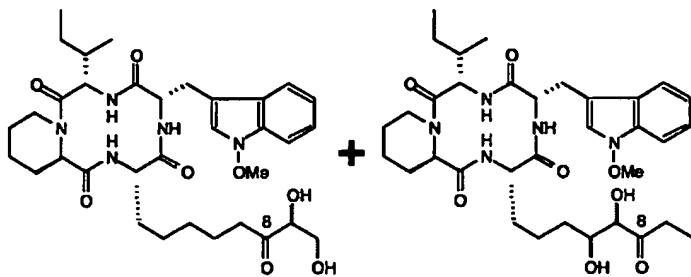
以下の手順によって実施例 56 a および 56 b の化合物を製造した。シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-6, 7-デヒドロ-デカノイル) およびシクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-9, 10-デヒドロ-デカノイル) の約 1 : 1 混合物 5.6 mg の THF (0.225 mL) 溶液に RT で、PhCH₂N(Me)₃ (40% MeOH 溶液) 0.8 mL および次に 70% t-BuOOH (水溶液) 1.5 mL を加えた。4.5 時間後、EtOAc および少量の水を加え、水層を EtOAc で十分に抽出した。有機層を冷 1 N HCl (1 回) で洗浄し、ただちに飽和 NaHCO₃ で再度洗浄し、Na₂SO₄ で脱水した。展開液として 4 : 6 アセトン : ヘキサンを用いる TLC (500 μm ブレート 1 枚) によって純粋な生成物を分離した。純粋な実施例 56 a および 56 b の化合物を ¹H NMR によって特性決定した。この手順によって、シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-6, 7-オキシラニル-デカノイル) 1.4 mg を得た (MS [m/z : 638 (M⁺+1)] ; TLC : R_f = 0.4 (4 : 6 アセトン : ヘキサン))。この手順によって、シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-9, 10-オキシラニル-デカノイル) 1.4 mg を得た (MS [m/z : 638 (M⁺+1)] ; TLC : R_f = 0.3 (4 : 6 アセトン : ヘキサン))。

【0355】

実施例 57 A および 57 B

【0356】

【化84】



実施例 57a

実施例 57b

【0357】

以下の手順によって実施例 57a および 57b の化合物を製造した。シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-6, 7-デヒドロ-デカノイル) およびシクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-9, 10-デヒドロ-デカノイル) の約 1 : 1 混合物 115 mg の 8 : 1 アセトン : 水 (4 mL) 溶液に 0 °C で、トリエチルアミン-N-オキサイド 45 mg と次に 0.024 M OsO₄ (水溶液) 0.77 mL を加えた。溶液を昇温させて RT とし、3 時間経過させ、4 °C で 12 時間経過させた。10% NaHSO₃ (水溶液) 2 mL を 0 °C で加えることで、褐色均一溶液の反応停止を行った。10 分後、ブラインを加え、溶液を 3 : 7 iPrOH : CHCl₃ で十分に抽出し (9 回)、Na₂SO₄ で脱水した。溶媒を減圧下に除去することで粗生成物 230 mg (理論上 121 mg) を得た。それをそれ以上精製せずに使用した。少量の位置異性体ジオールを、展開液として 1 : 1 アセトン : ヘキサンを用いるシリカゲルでの PTLC (1000 μm ブレート 1 枚) によって分離し、生成物を ¹H NMR および MS によって特性決定した。

【0358】

シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-6, 7-ジヒドロキシ-デカノイル) : MS [m/z : 656 (M⁺ + 1)] ; TLC : R_f = 0.5 (4 : 6 アセトン : ヘキサン)。

[0359]

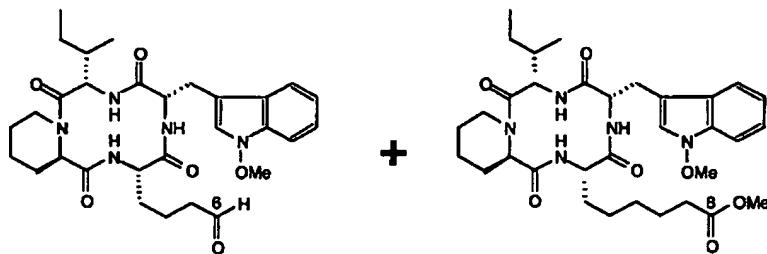
シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-9, 10-ジヒドロキシデカノイル) : MS [m/z: 656 (M⁺+1)] ; TLC : R_f = 0.25 (4:6アセトン:ヘキサン)。

[0360]

実施例 58A および 58B

[0361]

[化85]



実施例 58a

実施例 58b

[0362]

以下の手順によって実施例 58a および 58b の化合物を製造した。シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-6, 7-ジヒドロキシデカノイル) およびシクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-9, 10-ジヒドロキシデカノイル) の約 1:1 混合物 121 mg の MeOH (6 mL) 溶液に 0°C で、ピリジン 75 mL と次に Pb (OAc)₄ 184 mg を加えた。40 分後、溶液を飽和 Na₂S₂O₃ に投入し、CH₂Cl₂ で抽出し、Na₂SO₄ で脱水した。展開液として 1:3:96 NH₄OH:MeOH:CHCl₃ を用いるシリカゲルでの PTLC (1500 μm プレート 3 枚) によって、純粋な分離された実施例 58a および 58b の化合物を得た。得られた純粋生成物を ¹H NMR および MS によって特性決定した。

[0363]

実施例 58a の化合物シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-

-Pip-L-2-アミノ-6-オキソ-ヘキサノイル) : 収量: 30 mg, MS [m/z: 568 (M⁺+1)] ; TLC: R_f = 0.45 (1:1アセトン:ヘキサン)。

【0364】

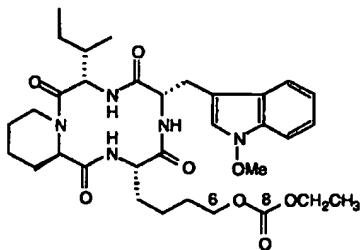
実施例58bの化合物シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-7-カルボキシメチル-ヘptaノイル) : 収量: 20 mg。

【0365】

実施例59

【0366】

【化86】



【0367】

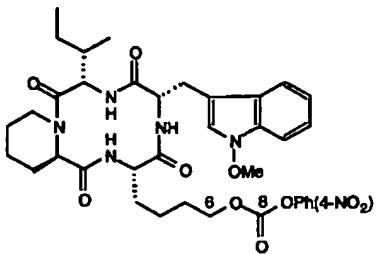
以下の手順によって実施例59の化合物を製造した。シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-6-ヒドロキシ-ヘキサノイル) 4 mg の CH₂Cl₂ (0.14 mL) およびピリジン (1 mL) 溶液に 0°C で、クロロギ酸エチル 1 mL を加えた。溶液を昇温させて RT とし、3 時間経過させ、溶媒を減圧下に除去した。展開液として 4:6 アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでの PTLC (500 μm プレート 1 枚) によって、純粋な実施例59の化合物 1.3 mgを得た。純粋な生成物を、¹H NMR およびMS [m/z: 659 (M⁺+NH₄)] によって特性決定した。

【0368】

実施例60

【0369】

【化87】



【0370】

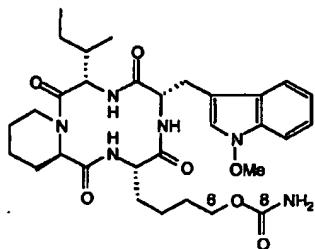
以下の手順によって実施例60の化合物を製造した。実施例64のC6-アルコール7. 5mgを0℃でCH₂Cl₂約1mLに入れ、それに(4-NO₂)PhOC(O)Cl 3. 2mgに加え、次にピリジン1. 3μLを加えた。0℃で2時間後、後処理を行わずに揮発分を減圧下に除去し、展開液として1:1アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのPTLC(500μmプレート1枚)によって、純粋な実施例60の化合物9mgを得た。そうして得られた純粋な実施例60の化合物を、¹H NMRおよびMS [m/z: 735 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【0371】

実施例61

【0372】

【化88】



【0373】

以下の手順によって実施例61の化合物を製造した。無水アンモニアをジオキサン2mLに0℃で吹き込んで、約0.5M溶液を得た。この溶液を、固体のシクロ(N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-6-パラニトロフェノキシカルボニルオキシヘキサノイル)6mgに0℃で加えた。氷浴を外し、溶液をRTで2時間経過させた。溶液を減圧下に濃縮し、

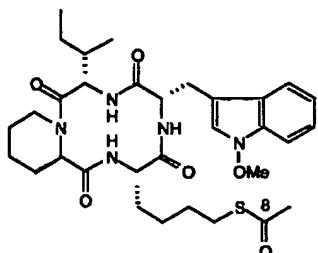
展開液として 1 : 9 : 90 NH₄OH : MeOH : CHCl₃ を用いる PTLC (500 μm プレート 1 枚) によって、純粋な実施例 6-1 の化合物 1. 7 mg を得て、¹H NMR および MS [m/z : 613 (M⁺ + 1)] によって特性決定した。

[0374]

実施例 6-2

[0375]

[化 89]



[0376]

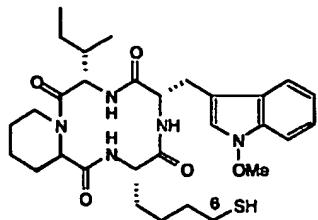
以下の手順によって実施例 6 2 の化合物を製造した。Ph₃P 4 mg の THF (0.2 mL) 溶液に 0°C で、DEAD (ジエチルアソジカルボキシレート) 2.4 mL を加え、30 分間経過させた。この得られた溶液に、固体のシクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-6-ヒドロキシ-ヘキサノイル) 4 mg を 0°C で加えた。0°C で 1 時間後、溶液を昇温させて RT とし、1 時間経過させた。溶媒を減圧下に除去した。展開液として 1 : 1 アセトン : ヘキサンを用いる PTLC (250 μm プレート 1 枚) によって、純粋な実施例 6 2 の生成物 2 mg を得て、¹H NMR および MS [m/z : 628 (M⁺ + 1)] によって特性決定した。

[0377]

実施例 6 3

[0378]

【化 90】



【0379】

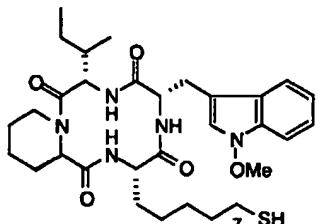
以下の手順によって実施例6 3の化合物を製造した。シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-6-アセチルチオヘキサノイル) 1.5 mg のMeOH (0.2 mL) 溶液に0°Cで、NaOMe の2.5重量%MeOH溶液0.3 mLを加えた。5時間後、水を加えて反応停止した。溶液をCH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として1:1アセトン:ヘキサンを用いるPTLC (250 μmプレート1枚) によって、純粋な実施例6 3の生成物0.5 mgを得た。実施例6 3の化合物を、¹H NMRおよびMS [m/z : 588 (M⁺+1)] によって特性決定した。

【0380】

実施例6 4

【0381】

【化91】



【0382】

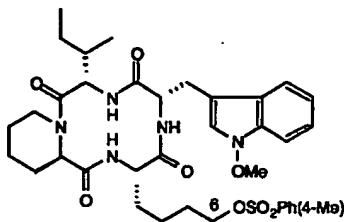
実施例6 3の手順に従って、実施例4 7の相当するチオアセテートからC7チオールを製造した。実施例6 4の化合物を、¹H NMRおよびMS [m/z : 599 (M⁺+1)] によって特性決定した。

【0383】

実施例6 5

【0384】

【化92】



【0385】

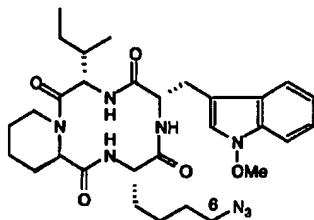
以下の手順によって実施例6 5の化合物を製造した。シクロ (N—O—メチル—L—T r p—L—I l e—D—P i p—L—2—アミノ—6—ヒドロキシヘキサノイル) 1. 6 mg の CH₂Cl₂ (0. 28 mL) 溶液に 0°Cで、DMA P 0. 2 mg および次に T s C l 2 mg を加えた。16時間後、溶液を RT で 16時間経過させた。溶媒を減圧下に除去した。展開液として 1 : 3 : 9 6 N H₄OH : MeOH : CHCl₃ を用いる PTLC (250 μm ブレート 1枚) によって、純粋な実施例6 5の化合物 0. 3 mgを得た。純粋な生成物を、¹H NMR および MS [m/z : 724 (M⁺+1)] によって特性決定した。

【0386】

実施例6 6

【0387】

【化93】



【0388】

以下の手順によって実施例6 6の化合物を製造した。シクロ (N—O—メチル—L—T r p—L—I l e—D—P i p—L—2—アミノ—6—ヒドロキシヘキサノイル) 4 mg の CH₂Cl₂ (0. 35 mL) 溶液に 0°Cで、i) PPh₃

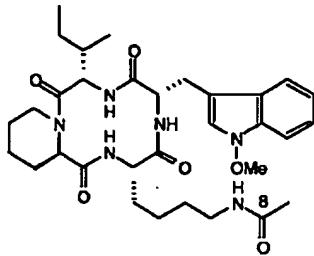
³ 3. 7 mg、i i) イミダゾール 1 mg および i i i) Zn (N₃)₂・(ピリジン)₂と、次に i v) DEAD 2. 2 μL を加えた。溶液を昇温させて RT とし、12 時間経過させた。展開液として 1 : 3 : 9 6 NH₄OH : MeOH : CHCl₃ を用いる PTLC (500 μm プレート 1 枚) によって、純粋な実施例 6 6 の化合物 2 mgを得た。実施例 6 6 の化合物を、¹H NMR および MS [m/z : 595 (M⁺ + 1)] によって特性決定した。

【0389】

実施例 6 7

【0390】

【化94】



【0391】

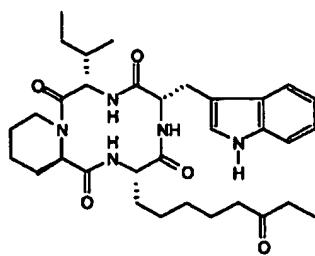
以下の手順によって実施例 6 7 の化合物を製造した。シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-6-アジド-ヘキサノイル) 1 mg の THF (0. 1 mL) 溶液に 0°C で、チオール酢酸 0. 1 mL を加えた。1 時間後、溶液を昇温させて RT とし、1 時間経過させた。強い窒素気流で溶媒を除去した。残留物を無希釈のチオール酢酸 0. 2 mL に溶かし、4 時間経過させ、強い窒素気流で濃縮した。展開液として 1 : 3 : 9 6 NH₄OH : MeOH : CHCl₃ を用いる PTLC (250 μm プレート 1 枚) によって、純粋な実施例 6 7 の生成物を得た。得られた純粋な生成物 (0. 7 mg) を、¹H NMR および MS [m/z : 611 (M⁺ + 1)] によって特性決定した。

【0392】

実施例 6 8

【0393】

【化95】



【0394】

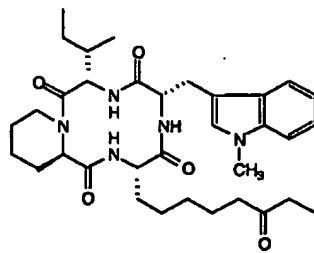
以下の手順によって実施例6 8の化合物を製造した。アビシジン5 0 0 m gの1 : 1 THF : MeOH (4 0 mL) 溶液に、Pd(OH)₂ 4 0 m gを加えた。H₂雰囲気とした(風船圧)。1 2時間後、パラジウム触媒を、溶出液としてMeOHを用いるセライトでの濾過によって除去した。溶離液として4 : 6アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー後に、純粋な実施例6 8の生成物4 6 7 m gを得て、¹H NMRによって特性決定した。TLC: R_f = 0. 1 8 (1 : 2アセトン:ヘキサン)。HPLC: t_R = 7. 5 4分 (1 : 1 MeCN : H₂O, 1. 5 mL/分、ゾルバックス(登録商標) RX-8)。

【0395】

実施例6 9

【0396】

【化96】



【0397】

以下の方法によって実施例6 9の化合物を製造した。

【0398】

方法C

N-デスマトキシアピシジン 30 mg の DMF (500 μ L) 溶液に RT で、 MeI 4滴と次に tBuOK 11 mg を加えた。溶液を RT で 2 時間、 4°C で 12 時間、 RT でさらに 4 時間攪拌した。溶液を 60°C で 1.5 時間加熱し、 再度冷却して RT とした。追加の tBuOK 20 mg を加え、溶液を 1 時間攪拌した。溶液を 1:2 鮑和 NaHCO₃ : 鮑和ブライン 3 mL に投入し、 CH₂Cl₂ で抽出し、 Na₂SO₄ で脱水した。展開液として 1:2 アセトン : ヘキサンを用いるシリカゲルでの分取 TLC (1500 μ m プレート 2 枚) によって、純粹な実施例 6 9 の化合物 19 mg を得て、 ¹H NMR および MS [m/z : 625.3 (M⁺ + NH₄)] によって特性決定した。TLC : R_f = 0.31 (1:2 アセトン : ヘキサン)。HPLC : t_R = 3.90 分 (62:38MeCN : H₂O, 1.5 mL/分、ゾルバックス (登録商標) RX-8)。

【0399】

方法D

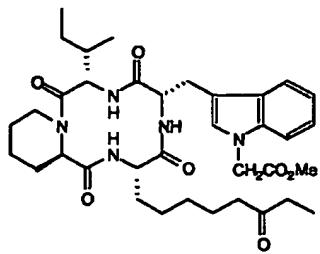
N-デスマトキシアピシジン 20 mg の DMF (0.35 mL) 溶液に RT で 60% NaH 1.3 mg を加えた。30 分後、 MeI 4 μ L を加え、溶液を 10 時間攪拌した。溶液を 鮑和 NH₄Cl に投入し、 CH₂Cl₂ で抽出し、 Na₂SO₄ で脱水した。展開液として 1:2 アセトン : ヘキサンを用いるシリカゲルでの分取 TLC (500 μ m プレート 1 枚) を行い、さらに直線勾配 (1:1 から 1:0 MeCN : H₂O) を用いる分取 RP-HPLC による精製を行って、純粹な実施例 6 9 の化合物 5 mg を得て、それを ¹H NMR および MS [m/z : 608.5 (M⁺ + 1)] によって特性決定した。

【0400】

実施例 70

【0401】

【化97】



【0402】

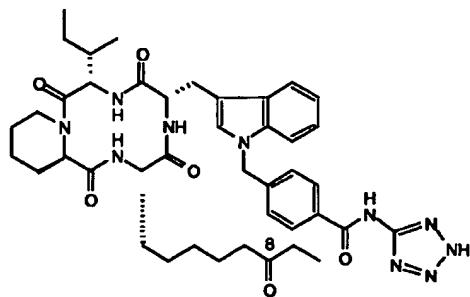
以下の方法によって実施例70の化合物を製造した。RTで、N-デスマートキシアピシジン467mgをDMF16mLに入れ、それに60%NaH 63mgを加えた。10分後、BrCH₂CO₂Me 206μLおよびnBu₄NI 871mgを加え、溶液を加熱して80℃とした。15分後、溶液を水に投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。溶離液として1:1アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって、純粋な実施例70の化合物401mgを得て、それを¹H NMRおよびMS [m/z : 666 (M⁺+1)]によって特性決定した。TLC: R_f = 0.46 (1:1アセトン:ヘキサン)。HPLC: t_R = 7.21分 (1:1 MeCN:H₂O、1.0mL/分、ゾルバックス(登録商標) RX-8)。

【0403】

実施例71

【0404】

【化98】



【0405】

以下の方法によって実施例71の化合物を製造した。0℃で、N-デスマートキシ-N-(パラカルボキシフェニルメチル)アピシジン3.5mgのDMF溶液

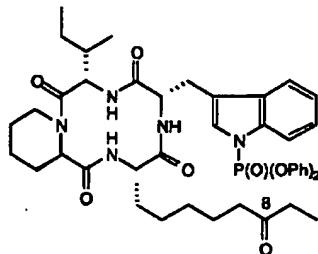
に、HOBT 0.65 mg、NaHCO₃ 1.6 mg、5-アミノテトラゾール 0.5 mg および EDC I 1 mg を加えた。12時間後、溶液を飽和NHCl₄に投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。傾斜溶離（4:6から1:0 MeCN:水アセトン）を用いるRP-HPLCによって、純粹な実施例71の化合物 1.6 mgを得て、それを¹H NMRおよびMS [m/z : 795 (M⁺ + 1)] によって特性決定した。

【0406】

実施例72

【0407】

【化99】



【0408】

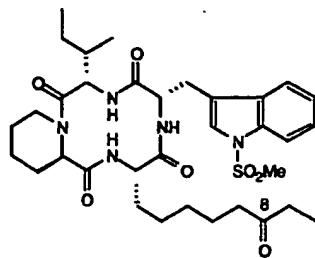
以下の方法によって実施例72の化合物を製造した。RTで、N-デスマトキシアビシン 50 mg の DMF (0.2 mL) および HMPA (0.2 mL) 溶液に、60% NaH 3.4 mg を加えた。ガス発生が停止した後、(PhO)₂P(O)Cl 35 μL を加えた。24時間後、溶液を水に投入し、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で脱水した。溶離液として 1:2 アセトン:ヘキサンを用いるクロマトロン (chromatotron) TLC によって、純粹な実施例72の化合物 1.6 mgを得て、それを¹H NMRおよびMS [m/z : 826 (M⁺ + 1)] によって特性決定した。

【0409】

実施例73

【0410】

【化100】



【0411】

以下の方法によって実施例7-3の化合物を製造した。RTで、N-デスマトキシアビシジン10mgのCH₂Cl₂(0.17mL)溶液に、Et₃N 7mLおよびDMAP 1mLを加えた。MeSO₂Cl 3.9μLを加えた。20時間後、溶液を水に投入し、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で脱水した。直線勾配(4:6から1:0 MeCN:H₂O)を用いる分取RP-HPLCによって、純粋な実施例7-3の化合物0.6mgを得て(R_f=0.4、4:6アセトン:ヘキサン)、それを¹H NMRおよびMS [m/z: 672 (M⁺+1)]によって特性決定した。

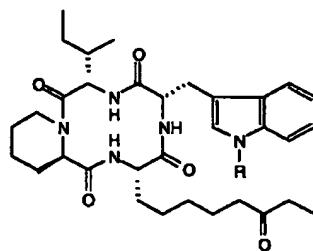
【0412】

実施例7-4A～7-4J

当業者が容易に決定する適切な求電子剤(R-X)を使用し、実施例6-9～7-2の手順に従って、以下の化合物を製造した。

【0413】

【化101】



【0414】

【表7】

表 6

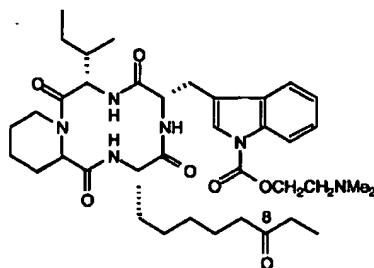
実施例	R基	質量スペクトラム
69	Me	608.5 ($M^+ + 1$)
70	CH_2CO_2Me	666 ($M^+ + 1$)
71	CH_2Ph [4-C(O)NH (5-テトラゾリル)]	795 ($M^+ + 1$)
72	P(O)(OPh) ₂	826 ($M^+ + 1$)
73	SO_2Me	672 ($M^+ + 1$)
74a	Et	639.4 ($M^+ + NH_4$)
74b	nPr	653.3 ($M^+ + NH_4$)
74c	CH_2CO_2tBu	708 ($M^+ + 1$)
74d	$CH_2CH_2OSi(tBu)_2Me_2$	752 ($M^+ + 1$)
74e	CH_2Ph (4-CO ₂ Me)	742 ($M^+ + 1$)
74f	C(O)Ph (4-Oac)	756 ($M^+ + 1$)
74g	C(O)Ph	698 ($M^+ + 1$)
74h	CO ₂ Ph (4-NO ₂)	759 ($M^+ + 1$)
74i	CO ₂ CH ₂ Ph	728 ($M^+ + 1$)
74j	SO ₂ Ph (4-Me)	748 ($M^+ + 1$)
75	CO ₂ CH ₂ CH ₂ NMe ₂	709 ($M^+ + 1$)

【0415】

実施例75

【0416】

【化102】



【0417】

以下の方法によって実施例75の化合物を製造した。RTで、N-デスマトキシ-N-(パラアミノフェノキシカルボニル)アビシジン9mgのDMF(0.22mL)溶液に、ピリジン0.1mLを加え、次にHOCH₂CH₂NMe₂22μLを加えた。15時間後、溶液を飽和NaHCO₃に投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として1:2アセトン:ヘキサ

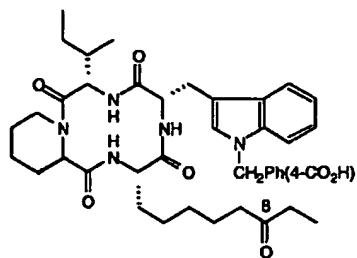
ンを用いる分取クロマトトロンTLC (1000 μ mプレート) によって、純粹な実施例75の化合物を得て、それを¹H NMRおよびMS [m/z : 709 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【0418】

実施例76

【0419】

【化103】



【0420】

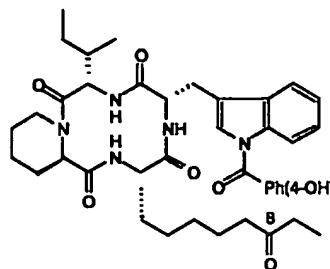
以下の方法によって実施例76の化合物を製造した。0°Cで、N-デスマトキシ-N-(パラカルボキシメチルフェニルメチル)アビシジン3.8mgのTHF : MeOH : H₂O 3 : 1 : 1混合液(0.13mL)溶液に、1N LiOH 7.8 μ Lを加えた。0°Cで2時間およびRTで17時間後、強い窒素気流で揮発分を除去した。水層をEtOAcで抽出し、水層を2N HClでpH約4の酸性とした。水層をさらにiPrOH : CHCl₃の3 : 7混合液で5回抽出し、最後にNa₂SO₄で脱水した。直線勾配(2 : 8から1 : 0MeCN : H₂O)を用いるRP-HPLCによって、純粹な実施例76の化合物2.5mgを得て、それを¹H NMRおよびMS [m/z : 728 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【0421】

実施例77

【0422】

【化104】



【0423】

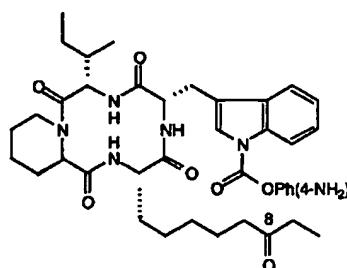
以下の方法によって実施例77の化合物を製造した。-10℃で、N-デスマトキシ-N-(パラアセトキシフェニルカルボニル)アビシジン3.3mgのT_{HF}:MeOH:H₂O 3:1:1混合液(0.11mL)溶液に、1M LiOH 6.5μLを加えた。1時間後、揮発分を窒素で除去した。次に、水およびEtOAcそれぞれ約2mLを加えた。得られた溶液を、2N HClで注意深く中和してpH約7とした。溶液をEtOAcで抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として6:4アセトン:ヘキサンを用いるPTLC(500μmプレート1枚)によって、純粋な実施例77の化合物1.7mgを得て、それを¹H NMRおよびMS [m/z: 714 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【0424】

実施例78

【0425】

【化105】



【0426】

以下の方法によって実施例78の化合物を製造した。RTで、N-デスマトキシ-N-(パラニトロフェノキシカルボニル)アビシジン2mgのCH₂Cl₂

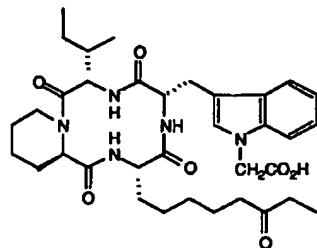
(0.2 mL) 溶液に、10% Pd/C触媒0.5 mgを加え、水素雰囲気とした(風船圧)。6.5時間後、溶出液として1:1 MeOH:CH₂Cl₂を用いるセライト濾過によって触媒を除去した。それ以上精製せずに、取得した実施例78の化合物1.8 mgを¹H NMRおよびMS [m/z: 729 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【0427】

実施例79

【0428】

【化106】



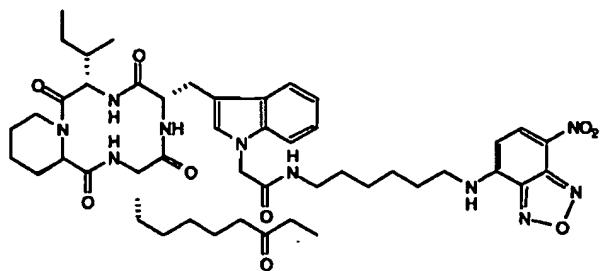
【0429】

以下の方法によって実施例79の化合物を製造した。0°Cで、N-デスマトキシ-N-カルボメトキシメチルアピシジン89 mgのTHF:MeOH:H₂O 1:1:1混合液(3.5 mL)溶液に、1M LiOH 200 μLを加えた。0°Cで45分後、やや濁った溶液を昇温させてRTとしたところ均一となつた。さらに20分後、MeOHおよびTHFを強いN₂気流を用いて除去した。次に、溶液に酢酸エチルを加え、除去して残留有機可溶物を廃棄した。溶液を2N HClを用いてpH約4.0の酸性とし、ブライン3 mLを水層に加え、iPrOH:CHCl₃の1:4混合液で抽出した。有機層をNa₂SO₄で脱水して、純粋な実施例79の化合物51 mgを得た。それを¹H NMRおよびMS [m/z: 652.5 (M⁺+1)]によって特性決定した。HPLC: t_R = 1.21分(1:1 MeCN:H₂O、1.5 mL/分、ゾルバックス(登録商標) RX-8)。

【0430】

実施例80

【0431】
【化107】



【0432】

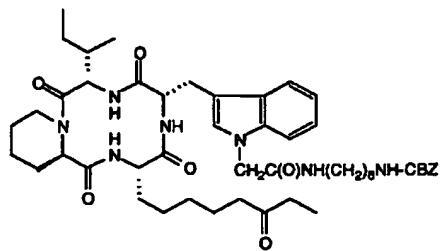
以下の方法によって実施例80の化合物を製造した。RTで、N-デスマトキシ-N-(6-アミノ-ヘキシリルアミノカルボニルメチル)アピシジン6mgのCH₂Cl₂(1mL)溶液に、TEA 2.6mLを加えた。次に、NBD-CI 4mgを加え、バイアルをホイルで包んだ。RTで3時間後、後処理を行わずに溶離液として1:1ヘキサン:アセトンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって、純粋な実施例80の化合物を得た。その純粋な生成物を、¹H NMRによって特性決定した。TLC: R_f = 0.19(1:1アセトン:ヘキサン)。

【0433】

実施例81

【0434】

【化108】



【0435】

以下の方法によって実施例81の化合物を製造した。0°Cで、N-デスマトキ

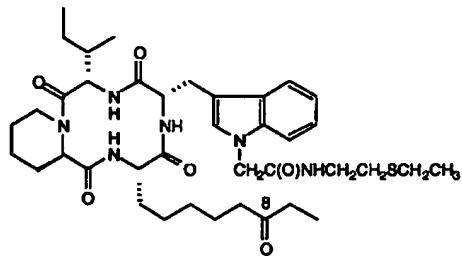
シーカルボメトキシメチルアピシジン 50 mg、CBZ-HN (CH_2)₆NH₂ 29 mg、HOBT 10 mg および DIEA 19 μL の CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液に、EDCI 19 mg を加えた。0°Cで15分およびRTで1時間後、DMAP 3 mg を加えた。さらに2時間後、強いN₂気流を用いて CH_2Cl_2 を除去し、DMF 2 mL を加えた。2時間後、溶液を 2 : 1 H₂O : ブライン 20 μL に投入し、2 N HCl で pH 約 3.0 の酸性とし、 CH_2Cl_2 15 mL ずつで5回抽出した。有機層を Na_2SO_4 で脱水した。それ以上精製せずに純粋な実施例 8-1 の化合物 54 mg を得て、それを ¹H-NMR および MS [m/z : 884.6 (M⁺+1)] によって特性決定した。TLC : R_f = 0.72 (1 : 9 : 90 NH₄OH : MeOH : CHCl₃)。HPLC : t_R = 5.38 分 (6 : 4 MeCN : H₂O, 1.5 mL/分、ゾルバックス (登録商標) RX-8)。

【0436】

実施例 8-2

【0437】

【化109】



【0438】

以下の方法によって実施例 8-2 の化合物を製造した。0°Cで、N-デスマトキシーカルボキシメチルアピシジン 5.7 mg の DMF (0.1 mL) 溶液、 NaHCO_3 2.9 mg および Et₃SCH₂CH₂NH₂·HCl 1.2 mg に、HOBT 1.2 mg を加えた。それに EDCI 1.8 mg を加えた。溶液を昇温させて RT とし、16時間経過させた。経過した溶液を飽和 NaHC O₃ に投入し、Et₃OAc で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。傾斜溶離 (4 : 6 から 1 : 0 MeCN : H₂O) を用いる RP-HPLC によって、純粋な実施

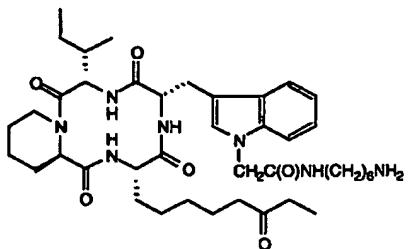
例8 2の化合物3. 3 m gを得て、それを¹H NMRおよびMS [m/z : 739 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【0439】

実施例8 3

【0440】

【化110】



【0441】

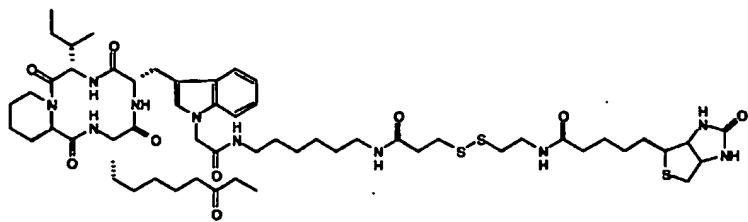
以下の方法によって実施例8 3の化合物を製造した。RTで、N-デスマトキシ-N-[6-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-ヘキシリアミノカルボニルメチル]-アビシン5 4 m gのDMF (3 mL) 溶液に、5% Pd/C触媒10 m gを加え、H₂雰囲気とした(風船圧)。2時間後、追加の5% Pd/C40 m gを加え、溶液を終夜攪拌した。触媒を濾去し、溶媒を減圧下に除去した。傾斜溶離(溶離液として、最初に無希釈のCHCl₃、次に1:3:96、次に1:4:95、次に1:9:90 NH₄OH:MeOH:CHCl₃という3種類の溶離)を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって、純粹な実施例8 3の化合物を得て、¹H NMRおよびMS [m/z : 750.4 (M⁺+1)]によって特性決定した。TLC: R_f = 0.12 (1:9:90 NH₄OH:MeOH:CHCl₃)。

【0442】

実施例8 4

【0443】

【化111】



【0444】

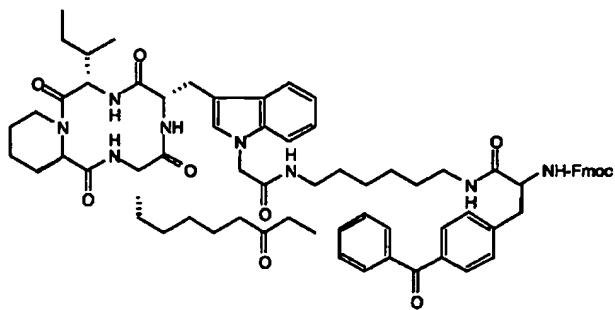
以下の方法によって実施例84の化合物を製造した。RTで、N-デスマトキシ-N-(6-アミノヘキシリアルミノカルボニルメチル)-アビシジン4mgのCH₂Cl₂(0.5mL)溶液にNHS-SS-ビオチン3.2mgを加え、次にDIEA 2μLを加えた。溶液をRTで1時間、次に4°Cで12時間そしてRTで2時間攪拌した。追加のNHS-SS-ビオチン3.2mgおよびDIEA 2μLを加え、次にDMF 100μLを加えた。さらに1時間後、溶液を傾斜溶離(溶離液として1:3:96から1:9:90NH₄OH:MeOH:CHCl₃)を行うシリカゲルピペットカラムに負荷して、純粋な実施例84の化合物4mgを得た。それを¹H NMRによって特性決定した。TLC: R_f=0.26(1:9:90NH₄OH:MeOH:CHCl₃)。

【0445】

実施例85

【0446】

【化112】



【0447】

以下の方法によって実施例85の化合物を製造した。RTで、N-デスマトキシ-N-(6-アミノヘキシリアルミノカルボニルメチル)-アビシジン2mgの

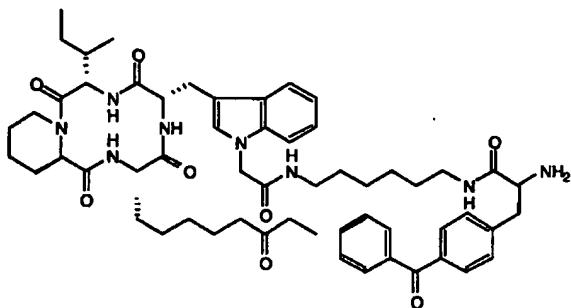
CH_2Cl_2 (0.5 mL) 溶液に、HOBT 0.5 mg、Fmoc-Phe (4-Bz)-OH (Fmoc = 9-フルオレニルメチルオキシカルボニル) 2.6 mg およびEDCI 1 mg を加えた。次にDIEA 3 μ Lを加えた。RTで2時間後、後処理を行わずに、粗生成物について、傾斜溶離（溶離液として1:1アセトン：ヘキサンおよび次に5:95MeOH:CHCl₃）を行うシリカゲルでのピペットカラム精製を行った。部分精製した実施例85の化合物を、¹H NMRによって特性決定した。TLC: R_f = 0.26 (1:9:90 NH₄OH:MeOH:CHCl₃)。TLC: R_f = 0.53 (5:95MeOH:CHCl₃)。

【0448】

実施例86

【0449】

【化113】



【0450】

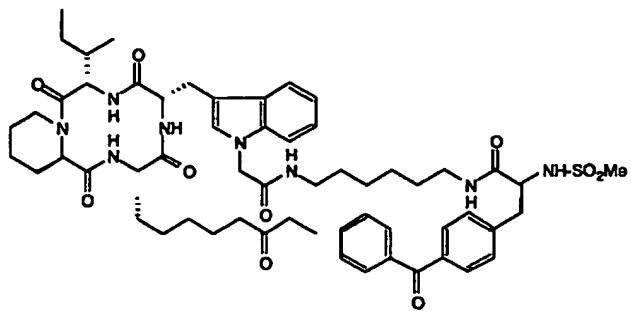
以下の方法によって実施例86の化合物を製造した。RTで、Fmoc保護した実施例85の化合物15 mg の CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液にビペリジン0.2 mLを加えた。RTで3時間後、減圧下に揮発分を除去して、実施例86の化合物を製造した。その取得物をそれ以上精製せずに実施例87で用いた。

【0451】

実施例87

【0452】

【化114】



【0453】

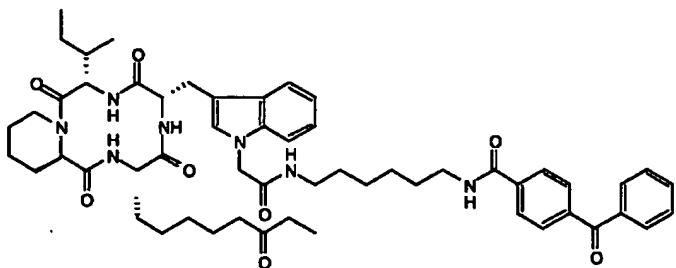
実施例86の粗生成物2mgのCH₂Cl₂(0.2mL)溶液に0℃でEt₃N 5μLを加え、次にMeSO₂Cl 2μLを加えた。30分後、NH₄OH:MeOH:CHCl₃の1:9:90混合物3滴を加えることで反応停止した。溶離液として1:3:96NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって、後処理を行わずに純粋な実施例87の化合物を得た。それを¹H NMRで特性決定した。

【0454】

実施例88

【0455】

【化115】



【0456】

以下の手順によって、実施例88の化合物を製造した。最初に、HOBT 6mg、(4-Bz)PhCO₂H 10mg、DIEA 23μLおよびBOP 19.6mgをRTでCH₂Cl₂ 250mLに加えて、(4-Bz)PhCO(OBT)を得た。次に、バイアル中で、N-デスマトキシ-N-(6-アミノヘキシリルアミノカルボニルメチル)-アピシジン1mgのCH₂Cl₂(2

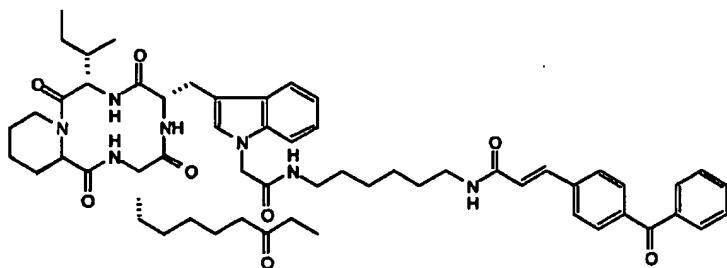
0.0 μL) 溶液に、調製したばかりの (4-Bz) PhCO (OBT) 溶液を加えた。バイアルをホイルで包み、RTで終夜攪拌した。展開液として 1 : 9 : 9 0 NH₄OH : MeOH : CHCl₃ を用いるシリカゲルでの分取TLC (250 μm プレート 1 枚) によって、部分精製生成物を得た。展開液として 1 : 3 : 9 6 NH₄OH : MeOH : CHCl₃ を用いるシリカゲルでの分取TLC (250 μm プレート 1 枚) によって、純粋な実施例 8 8 の化合物を得た。それを¹H NMR によって特性決定した。TLC : R_f = 0.27 (1 : 3 : 9 6 NH₄OH : MeOH : CHCl₃)。

【0457】

実施例 8 9

【0458】

【化 116】



【0459】

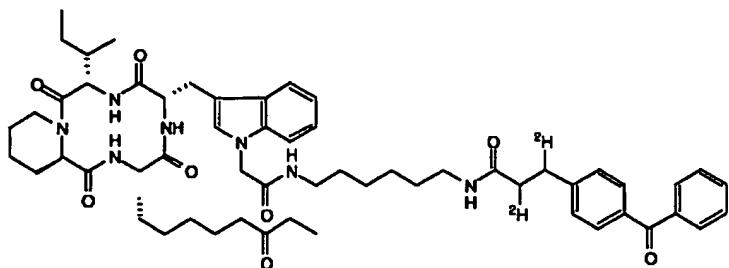
以下の手順によって、実施例 8 9 の化合物を製造した。RTで、N-デスマトキシ-N-(6-アミノヘキシリルアミノカルボニルメチル)-アビシジン 9 mg のCH₂Cl₂ (1 mL) 溶液に、HOBT 3 mg、Et₃N 6 μL および (4-Bz) PhCH=CHCO₂H 4.1 mg を加え、次にBOP 13 mg を加えた。4時間後、後処理を行わずに、1 : 3 : 9 6 NH₄OH : MeOH : CHCl₃ を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって粗取得物を精製した。それによって純粋な実施例 8 9 の化合物 1.3.4 mg を得て、それを¹H NMR によって特性決定した。TLC : R_f = 0.29 (1 : 3 : 9 6 NH₄OH : MeOH : CHCl₃)。HPLC : t_R = 4.90 分 (7 : 3 MeCN : H₂O、1.5 mL/分、ゾルバックス (登録商標) RX-8)

【0460】

実施例90

【0461】

【化117】



【0462】

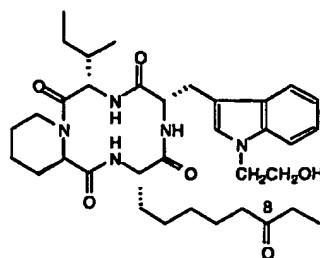
以下の手順によって、実施例90の化合物を製造した。RTで、実施例89の化合物4mgの1:1MeOH:CH₂Cl₂溶液に5%Pd/C触媒3mgを加え、重水素ガス雰囲気とした（風船圧）。1時間後、溶離液として1:9:9 NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いるシリカゲルビペットカラムで溶液を精製して、純粋な実施例90の化合物2.9mgを得た。それを¹H NMRで特性決定した。TLC: R_f=0.34 (1:3:9 6NH₄OH:MeOH:CHCl₃)。HPLC: t_R=4.66分 (7:3MeCN:H₂O, 1.5mL/分、ソルバックス（登録商標）RX-8)。

【0463】

実施例91

【0464】

【化118】



【0465】

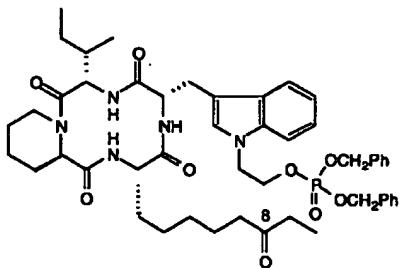
以下の手順によって、実施例91の化合物を製造した。シリルエーテルである実施例74dの化合物9mgのピリジン(0.2mL)溶液に0℃で、HF・ピリジン溶液(HF・ピリジン25mg、ピリジン10mLおよびTHF 25mLから調製)0.2mLを加えた。1.5時間後、飽和NaHCO₃を加えることで反応停止し、CH₂Cl₂で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水した。そうして得られたアルコール7.4mgをそれ以上精製せずに以下の実施例92で使用し、¹H NMRおよびMS [m/z : 638 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【0466】

実施例92

【0467】

【化119】



【0468】

実施例91のアルコール7.4mgのCH₂Cl₂(4mL)溶液にRTで、1,2,4-トリアゾール422mgを加え、次に(PheCH₂O)₂PNET₂ 610μLを加えることで実施例92の化合物を製造した。溶液を3時間経過させた後、揮発分を減圧下で除去することで黄色残渣を得た。次に、THF 7mLを黄色残渣に加えて溶液を得て、それを冷却して-40℃とした。その溶液に30%H₂O₂ 4.6mLを加え、昇温させてRTとした。30分間経過させた後、10%Na₂S₂O₃(水溶液)を加えることで反応停止し、飽和NaHCO₃(水溶液)および水で希釈し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として1:2アセトン:ヘキサンを用いるクロマトトロ

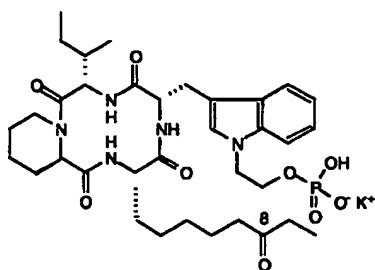
ン精製（ $1000\mu\text{m}$ プレート）によって、純粋な実施例92の化合物255mgを得て、それを ^1H -NMRおよびMS [$m/z : 898 (\text{M}^++1)$]によって特性決定した。

【0469】

実施例93

【0470】

【化120】



【0471】

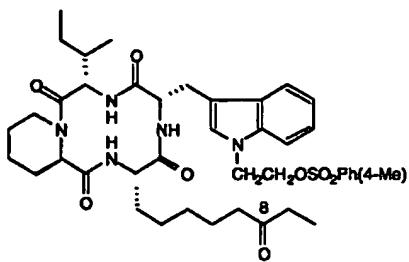
実施例92の化合物245mgの*i PrOH* (40mL) および水 (1mL) の溶液に、 KHCO_3 27mg および 10% Pd/C触媒 25mg をRTで加えることで実施例93の化合物を製造した。12時間にわたって水素雰囲気とした（風船圧）。溶出液として 1:1 $\text{MeOH} : \text{H}_2\text{O}$ を用いるセライドでの濾過によって触媒を除去した後、減圧下に揮発分を除去した。それ以上の精製は必要なく、実施例93の化合物214mgを得た。それを ^1H -NMRおよびMS [$m/z : 718 (\text{M}^++1)$] によって特性決定した。

【0472】

実施例94

【0473】

【化121】



【0474】

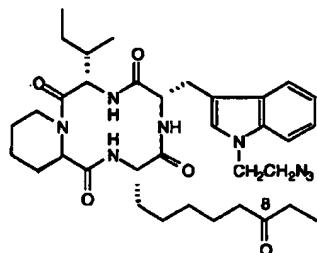
以下の手順によって実施例9-4の化合物を製造した。0°Cで、アピシジンアルコール20mgのCH₂C₁₂(2mL)溶液にDMAP 2mgを加え、次にTs₂O 26mgを加えた。10分後、溶液を昇温してRTとし、3時間経過させた。次に、TSC1 10mgを加え、溶液を16時間経過させた。溶媒を減圧下に除去し、展開液として4:6アセトン:ヘキサンから1:9:90NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いる遠心TLCによって、純粋な実施例9-4の化合物1mgを得た。生成物を、¹H NMRおよびMS [m/z: 792 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【0475】

実施例9-5

【0476】

【化122】



【0477】

以下の手順によって実施例9-5の化合物を製造した。0°Cで、N-デスマトキシ-N-(2-ヒドロキシエチル)-アピシジン300mgのCH₂C₁₂(2.5mL)溶液にPh₃P 247mgおよびZn(N₃)₂・ピリジン217mgを加え、次にDEAD 150μLを加えた。溶液を昇温させてRTとした。12時間経過させた後、減圧下に揮発分を除去した。展開液として1:3:96

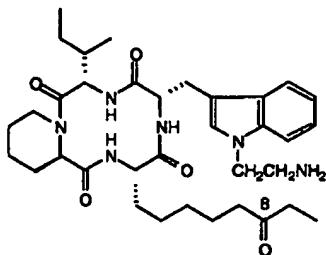
NH_4OH : MeOH : CHCl_3 を用いるシリカゲルでのクロマトトロン TLC (2 mmプレート) によって、純粋な実施例9 5の化合物 311 mgを得た ($R_f = 0.32$ 、 $1 : 9 : 90 \text{ NH}_4\text{OH} : \text{MeOH} : \text{CHCl}_3$)。それを、 ^1H NMRおよびMS [$m/z : 663 (M^++1)$] によって特性決定した。

【0478】

実施例9 6

【0479】

【化123】



【0480】

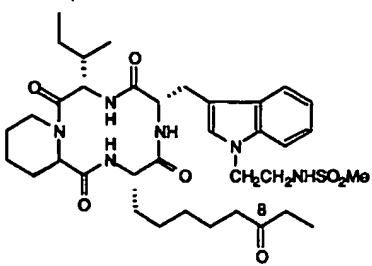
以下の手順によって実施例9 6の化合物を製造した。RTで、N-デスマトキシ-N-(2-アジドエチル)アピシジン 311 mg の CH_2Cl_2 溶液に 10 % Pd/C触媒 60 mg を加え、水素雰囲気とした(風船圧)。8時間後、溶出液として $3 : 7 \text{ iPrOH} : \text{CHCl}_3$ を用いてセライトで触媒を濾過して、所望の生成物を得た。展開液として $1 : 3 : 96 \text{ NH}_4\text{OH} : \text{MeOH} : \text{CHCl}_3$ を用いるクロマトトロンPTLC (2000 μm プレート1枚) によって、純粋な実施例9 6の化合物 (200 mg, $R_f = 0.21$ ($1 : 3 : 96 \text{ NH}_4\text{OH} : \text{MeOH} : \text{CHCl}_3$))を得た。それを、 ^1H NMRおよびMS [$m/z : 637 (M^++1)$] によって特性決定した。

【0481】

実施例9 7

【0482】

【化124】



【0483】

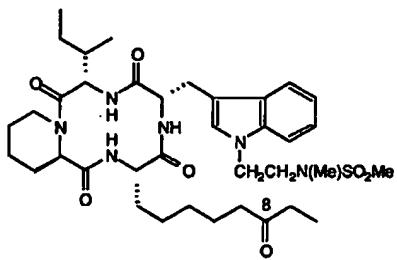
以下の手順によって実施例97の化合物を製造した。0°Cで、N-デスマトキシ-N-(2-アミノエチル)アピシジン10mgのCH₂Cl₂(0.5mL)溶液に、Et₃N 9μLを加え、次にMeSO₂Cl 3.6μLを加えた。溶液を昇温させてRTとし、30分間攪拌した。飽和NaHCO₃を加えることで溶液の反応停止を行い、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として1:1アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのPTLC(250μmプレート1枚)によって、純粋な実施例97の化合物9mgを得た。それを¹H NMRおよびMS [m/z: 732 (M⁺+NH₄)]によって特性決定した。TLC: R_f=0.26 (1:1アセトン:ヘキサン)。HPLC: t_R=4.7分 (1:1 MeCN:H₂O、1.5mL/分、ゾルバックス(登録商標) RX-C8)。

【0484】

実施例98

【0485】

【化125】



【0486】

以下の手順によって実施例98の化合物を製造した。RTで、N-デスマトキ

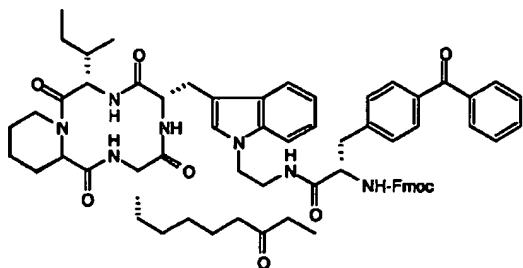
シ-*N*-2-メタンスルホニアミドエチルアビシジン4 mgのTHF(0.28 mL)溶液に、*NaN*(TMS)₂(1M THF溶液)7 μLを加え、次に*M*eI 1.5 μLを加えた。16時間後、水を加えることで溶液の反応停止を行い、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として1:3:9 6NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いるシリカゲルでのPTLC(250 μmプレート1枚)によって、純粋な実施例9 8の化合物2.2 mgを得た。それを¹H NMRおよびMS[m/z: 746.6 (M⁺+NH₄)]によって特性決定した。TLC: R_f=0.42 (1:3:9 6NH₄OH:MeOH:CHCl₃)。

【0487】

実施例9 9

【0488】

【化126】



【0489】

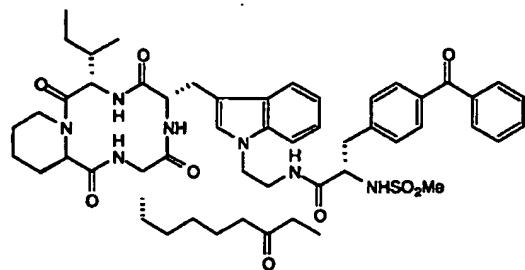
以下の手順によって実施例9 9の化合物を製造した。RTで、N-デスマトキシ-*N*-(2-アミノエチル)-アビシジン16 mgのCH₂Cl₂(1mL)溶液に、HOBT 5 mg、TEA 7 μLおよびFmoc-Phe(4-Bz)-OH 18.4 mgを加え、次にBOP 16 mgを加えた。RTで3時間後、溶離液として1:3:9 6NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって溶液を精製して、純粋な実施例9 9の化合物を得た。それを¹H NMRによって特性決定した。TLC: R_f=0.50 (1:3:9 6NH₄OH:MeOH:CHCl₃)。

【0490】

実施例 100

【0491】

【化127】



【0492】

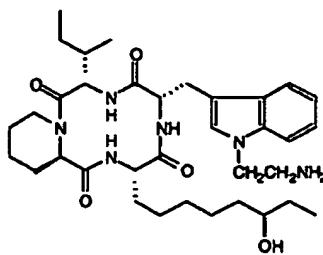
実施例 99 の Fmoc 保護アミン 15 mg の CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液に R T でピペリジン 50 μL を加えることで実施例 100 の化合物を製造した。R T で 2 時間後、溶液を減圧下に濃縮し、ジオキサンから凍結乾燥して残留ピペリジンを除去した。粗脱保護アミン生成物を CH_2Cl_2 2 mL に 0°C で溶かし、Et₃N 5.6 μL を加え、次に MeSO₂Cl (0.26 M CH_2Cl_2 溶液) 62 μL を加えた。1 時間後、飽和 NaHCO₃ (水溶液) を加えることで反応停止し、 CH_2Cl_2 で抽出し、Na₂SO₄ で脱水した。展開液として 1 : 4 : 95 NH₄OH : MeOH : CHCl₃ を用いるシリカゲルでの PTL C (1000 μm プレート 1 枚) によって、純粋な実施例 100 の化合物を得た。それを ¹H NMR および MS [m/z : 1080 (M⁺ + 1)] によって特性決定した。

【0493】

実施例 101

【0494】

【化128】



【0495】

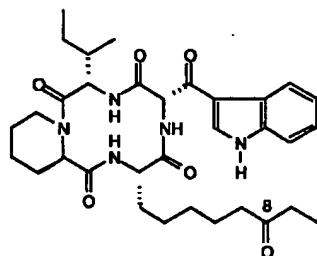
以下の手順によって実施例101の化合物を製造した。RTで、N-デスマトキシ-N-(2-アミノエチル)アピシジン20mgのMeOH(2mL)溶液に、NaBH₄ 8mgを加えた。RTで2時間後、溶液にアセトンを加えて反応停止し、溶液を飽和NaHCO₃に投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。溶離液として1:9:90NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって、純粋な実施例101の化合物を得た。それを¹H NMRによって特性決定した。TLC: R_f = 0.28 (1:9:90NH₄OH:MeOH:CHCl₃)。

【0496】

実施例102

【0497】

【化129】



【0498】

以下の手順によって実施例102の化合物を製造した。RTで、N-デスマトキシアピシジン20mgの9:1MeCN:H₂O(1.1mL)溶液に、DDQ 16.1mgを加えて暗紫色溶液を得たが、それは30分間かけて血液のように赤くなった。溶液を0℃で12時間経過させた。後処理を行わずに、溶離液として4:6MeCN:H₂Oを用いるRP-HPLCによって溶液を精製した

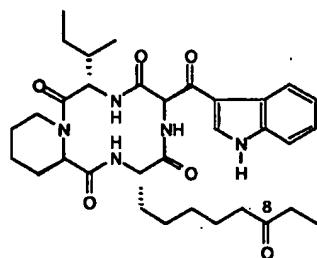
。それによって実施例102の化合物15mgを得て、それを¹H NMRおよび
FMS [m/z : 608 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【0499】

実施例103

【0500】

【化130】



【0501】

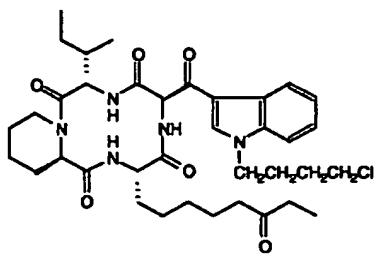
以下の手順によって実施例103の化合物を製造した。RTで、シクロ(β-オキソ-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-デカノイル)6mgのCH₂Cl₂(0.5mL)溶液に、Et₃N 1.5μLを加えた。10分後、後処理を行わずに溶離液として1:1 MeCN:H₂Oを用いるRP-HPLCによって溶液を精製した。これによって純粋な実施例103の化合物3mgを得て、それを¹H NMRおよびMS [m/z : 608 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【0502】

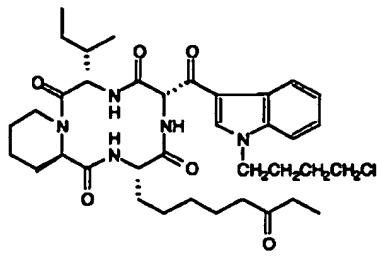
実施例104Aおよび104B

【0503】

【化131】



実施例 104a



実施例 104b

【0504】

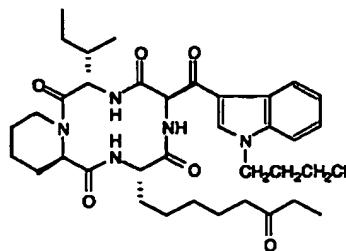
以下の手順によって実施例 104 a および 104 b の化合物を製造した。RT で、 β -オキソ-N-デスマートキシアピシン 300 mg の HMPA 0.25 mL を含む DMF (0.5 mL) 溶液に BrCH₂CH₂CH₂CH₂Cl 0.14 mL、nBu₄N I 0.5 g および 95% NaH 25 mg を加えた。溶液を 4 分間の N₂ 吹き込みによって脱氣し、100°C で 90 分間加熱した。溶液を冷却して RT とし、飽和ブライン/飽和 NaHCO₃ に投入し、CH₂Cl₂ で抽出し、Na₂SO₄ で脱水した。展開液として 1 : 3 : 96 NH₃ : MeOH : CHCl₃ を用いるシリカゲルでの TLC (1500 μm プレート 2 枚) によって、実施例 104 a および 104 b の化合物の純粋な混合物を得た。その純粋な生成物を ¹H NMR および MS [m/z : 各異性体について 698.5 (M⁺ + 1)] によって特性決定した。収量は D-Trp 異性体 150 mg および L-Trp 異性体 120 mg であった。TLC : R_f = D-Trp 異性体で 0.42 ならびに L-Trp 異性体で 0.25 (2 : 3 アセトン : ヘキサン)。

【0505】

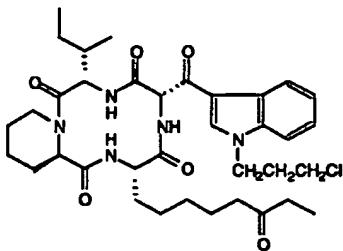
実施例 105 A および 105 B

【0506】

【化132】



実施例 105a



実施例 105b

【0507】

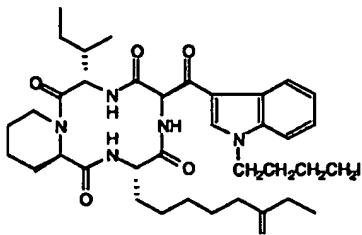
R Tで、 β -オキソ-N-デスマトキシアピシジン300mgのHMPA 0.25mLを含むDMF (0.5mL) 溶液にR Tで、BrCH₂CH₂CH₂CH₂Cl 0.12mL、nBu₄N I 0.5gおよび95%NaH 25mgを加えることで、実施例105aおよび105bの化合物を製造した。溶液を4分間のN₂吹き込みによって脱気し、100°Cで90分間加热した。溶液を冷却してR Tとし、1:1饱和ブライン:饱和NaHCO₃に投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として1:3:96NH₃:MeOH:CHCl₃を用いるシリカゲルでのPTLC (1500μmプレート2枚) によって、実施例105aおよび105bの化合物の純粋な混合物を得た。それを¹H NMRおよびMS [m/z : 各異性体について684.5 (M⁺+1)]によって特性決定した。収量: D-Trp異性体120mgおよびL-Trp異性体80mg。TLC: R_f=D-Trp異性体で0.55ならびにL-Trp異性体で0.27 (2:3アセトン:ヘキサン)。

【0508】

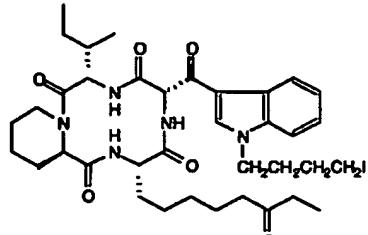
実施例106Aおよび106B

【0509】

【化133】



実施例 106a



実施例 106b

【0510】

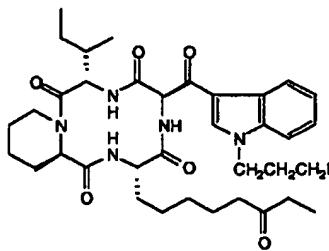
シクロ (N-(4-クロロ-n-ブチル)- β -オキソ-D-Trp-L-I
Le-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソデカノイル) 120mg の脱
水MeCN (2.2mL) 溶液に、NaI 516mg を加えることで実施例 1
06a および 106b の化合物を製造した。得られた溶液を 60°C で 12 時間加
熱した。溶液を冷却して RT とし、1:1 ブライン : 鮎和 NaHCO₃ で希釈し
、CH₂Cl₂ で抽出し、Na₂SO₄ で脱水した。これによって、実施例 10
6a および 106b の化合物の混合物 100mg を得た。それを ¹H NMR お
よび MS [m/z : 各異性体について 790.5 (M⁺ + 1)] によって特性決
定した。TLC : R_f = D-Trp 異性体で 0.58 ならびに L-Trp 異性体
で 0.41 (1:3:96 NH₄OH : MeOH : CHCl₃)。

【0511】

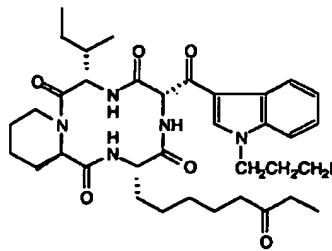
実施例 107A および 107B

【0512】

【化134】



実施例 107a



実施例 107b

【0513】

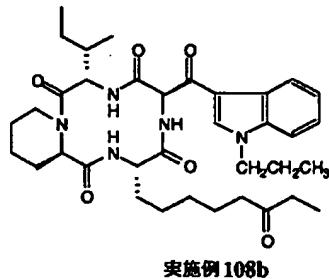
シクロ (N-(4-クロロ-n-プロピル)- β -オキソ-D-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソデカノイル) 80mgの脱水MeCN (1.5mL) 溶液に、NaI 350mgを加えることで実施例107aおよび107bの化合物を製造した。得られた溶液を60°Cで12時間加热した。溶液を冷却してRTとし、1:1ブライン:饱和NaHCO₃で希釈し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。これによって、実施例107aおよび実施例107bの化合物の混合物70mgを得た。それを¹H-NMRおよびMS [m/z : 各異性体について 776.5 (M⁺+1)]によって特性決定した。TLC : R_f = D-Trp 異性体で0.53ならびにL-Trp 異性体で0.42 (1:3:96 NH₄OH:MeOH:CHCl₃)。

【0514】

実施例108Aおよび108B

【0515】

【化135】



【0516】

シクロ (N-(3-ヨード-n-プロピル)- β -オキソ-D-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソデカノイル) およびシクロ (N-(3-ヨード-n-プロピル)- β -オキソ-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソデカノイル) の約1:1混合物40mgのCH₂Cl₂ (0.5mL) 溶液に、MgBr₂·H₂O 30mgおよびnBu₃SnH 30μLを加えることで、実施例108aおよび108bの化合物を製造した。得られた溶液を冷却して-78°Cとした。次にEt₃B 100μLを加え、次に注射器から酸素ガス500μLを2時間かけて加えた。1

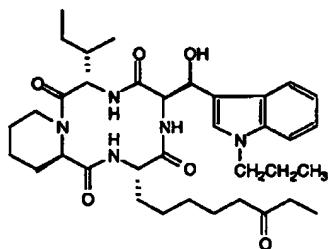
: 1 ブライン : 飽和 NaHCO_3 を -78°C で加えることで反応停止した。溶液を昇温させて RT とし、 CH_2Cl_2 で分配し、有機層を Na_2SO_4 で脱水した。溶液を減圧下に濃縮し、残留物をヘキサン : MeCN (1 : 3) の間で分配した。 MeCN 層をヘキサンで洗浄し（3回）、 MeCN 層を減圧下に濃縮した。展開液として 1 : 3 : 96 NH_4OH : MeOH : CHCl_3 を用いるシリカゲルでの PTLC (1000 μm プレート 1 枚) によって、純粋な生成物を得た。純粋生成物を、 ^1H NMR および MS [m/z : 各異性体について 650.6 ($M^{+} + 1$)] によって特性決定した。TLC : $R_f = \text{D-Trp}$ 異性体で 0.69 ならびに L-Trp 異性体で 0.51 (1 : 3 : 96 NH_4OH : MeOH : CHCl_3)。

【0517】

実施例 109

【0518】

【化136】



【0519】

以下の手順によって実施例 109 の化合物を製造した。シクロ (N-(3-ヨード-n-プロピル)- β -オキソ-D- (および L、約 1 : 1) -Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-デカノイル) の混合物 2.2 mg のトルエン (0.6 mL) 溶液に、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル 5 mg および $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ 38 μL を加えた。溶液に窒素を 5 分間吹き込み、それを 100°C で 2 時間加熱した。溶液を冷却して RT とし、減圧下に濃縮し、残留物をヘキサン : MeCN (1 : 3) の間で分配した。 MeCN 層をヘキサンで洗浄し（3回）、 MeCN 層を減圧下に濃縮した。展開液として 4 : 6 アセトン : ヘキサンを用いるシリカゲルでの PTLC によって、純粋な実施例 10

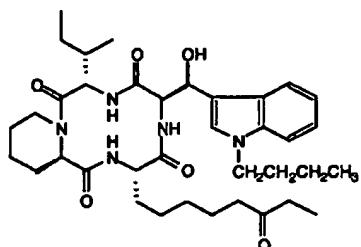
9の化合物10mgを得た。それを、¹H NMRおよびMS [m/z : 652 . 7 (M⁺+1)]によって特性決定した。TLC : R_f = 0.50および0.43 (β -ヒドロキシ異性体の混合物) (1 : 3 : 96 NH₄OH : MeOH : CHCl₃)。

【0520】

実施例110

【0521】

【化137】



【0522】

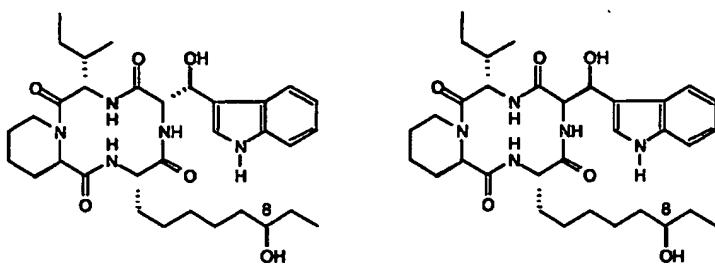
以下の手順によって実施例110の化合物を製造した。RTで、シクロ(N-(4-ヨード-n-ブチル)- β -オキソ-D-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソデカノイル)およびシクロ(N-(4-ヨード-n-ブチル)- β -オキソ-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソデカノイル)の約1:1混合物31mgのトルエン(0.8mL)溶液に、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル6mgおよびnBu₃SnH 52μLを加えた。溶液に窒素を5分間吹き込み、それを100°Cで2時間加熱した。溶液を冷却してRTとし、減圧下に濃縮し、残留物をヘキサン:MeCN(1:3)の間で分配した。MeCN層をヘキサンで洗浄し(3回)、MeCN層を減圧下に濃縮した。精製を行わずに、実施例110の化合物を¹H NMRによって特性決定した。TLC : R_f = 0.66 (1:3:96 NH₄OH:MeOH:CHCl₃)。

【0523】

実施例111Aおよび111B

【0524】

【化138】



実施例 111a

実施例 111b

【0525】

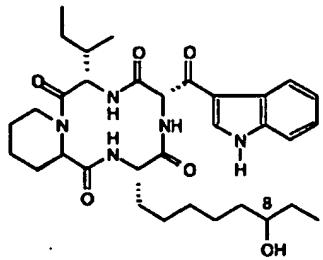
β -オキソ-N-デスマートキシアビシジン 3 mg の EtOH (0. 25 mL) 溶液に 0°C で NaBH₄ 1 mg を加えることで、実施例 111a および 111b の化合物を製造した。RT で 2. 5 時間および 0°C で 10 時間後、溶液を飽和 NH₄Cl に投入し、3 : 1 EtOAc : iPrOH で抽出し、Na₂SO₄ で脱水した。傾斜溶離 (2 : 3 から 1 : 1 MeCN : H₂O) を用いる RP-HPLC によって、純粋な実施例 111a および 111b の化合物の混合物を得て、¹H NMR および MS [m/z : 兩方の異性体について 594 (M⁺ - H₂O)] によって特性決定した。TLC : R_f = D-Trp 異性体で 0. 50 ならびに L-Trp 異性体で 0. 28 (1 : 9 : 90 NH₄OH : MeOH : CHCl₃)。TLC : R_f = 0. 26 (1 : 1 アセトン : ヘキサン)。HPLC : t_R = D-Trp 異性体で 3. 9 分および L-Trp 異性体で 3. 5 分 (1 : 1 MeCN : H₂O, 1. 5 mL/分、ゾルバックス (登録商標) RX-C8)。

【0526】

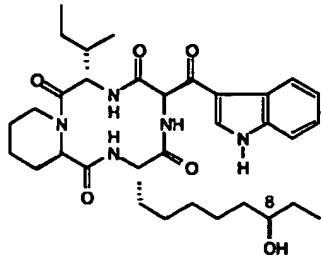
実施例 112A および 112B

【0527】

【化139】



実施例 112a



実施例 112b

【0528】

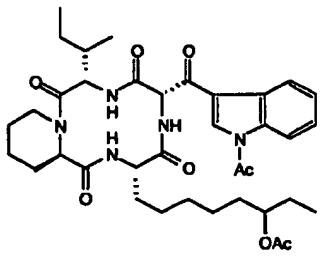
シクロ (β -オキソ-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソデカノイル) 10 mg の MeOH (0.2 mL) 溶液に RT で $C_6Cl_3 \cdot 6H_2O$ を加えることで、実施例 112a および 112b の化合物を製造した。5 分後、溶液を冷却して 0°C とし、 $NaBH_4$ 0.6 mg を加えた。溶液を飽和 NH_4Cl に投入し、EtOAc で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。溶離液として 1 : 1 MeCN : H_2O を用いる RP-HPLC によって、実施例 112a の化合物 0.7 mg および 実施例 112b の化合物 1.3 mg の純粛な混合物を得て、 1H NMR および MS [m/z : 各異性体について 609 ($M^+ + 1$)] によって特性決定した。

【0529】

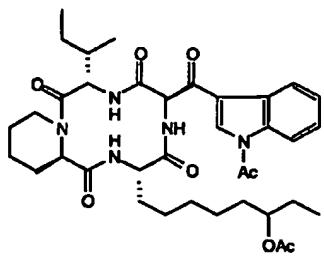
実施例 113A および 113B

【0530】

【化140】



実施例 113a



実施例 113b

【0531】

シクロ (β -オキソ-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-

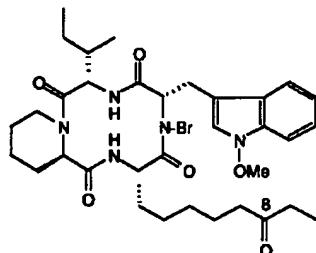
-8-ヒドロキシデカノイル) 700 mg のジクロロエタン (115 mL) 溶液に RT で DMAP 14 mg および Ac₂O 0.533 mL を加えることと、実施例 113 a および 113 b の化合物を製造した。8 時間後、混合物を飽和 NH₄Cl に投入し、CH₂Cl₂ で抽出し、Na₂SO₄ で脱水した。展開液として 2 : 8 から 4 : 6 アセトン : ヘキサンの傾斜溶離を用いる分取クロマトトロン (4 μm プレート) によって、実施例 113 a および 実施例 113 b の化合物の混合物 8 mg を得た。純粋なエピマー異性体を ¹H NMR および MS [m/z : 694.4 (M⁺ + 1)] によって特性決定した。D-Trp 異性体：収量 140 mg; TLC: R_f = 0.71 (1 : 1 アセトン : ヘキサン); MS [m/z : 694.4 (M⁺ + 1)]。L-Trp 異性体：収量 110 mg; TLC: R_f = 0.57 (1 : 1 アセトン : ヘキサン); MS [m/z : 694.5 (M⁺ + 1)]。

【0532】

実施例 114

【0533】

【化141】



【0534】

以下の手順によって実施例 114 の化合物を製造した。RT で、アピシジン 100 mg の CCl₄ (5.3 mL) 溶液に、N-プロモコハク酸イミド 28.5 mg および過酸化ベンゾイル 1.2 mg を加えた。次に、溶液に窒素を 5 分間吹き込んだ、溶液を 1.5 分間還流させ、冷却して RT とした。展開液として 1 : 3 : 96 NH₃ : MeOH : CHCl₃ (1 回の展開) と次に 4 : 6 アセトン : ヘキサン (2 回の展開) を用いるシリカゲルでの PTLC (1000 μm プレート 3 枚) によって、純粋な実施例 114 の化合物 6.2 mg を得て、それを ¹H N

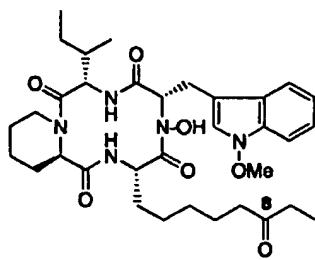
MRおよびMS [m/z : 704 (M^++1)]によって特性決定した。RP-HPLC : $t_R = 5.02$ 分(アピシジン : $t_R = 4.82$ 分)、6:4 MeC N : H₂O、1.5mL/分。

【0535】

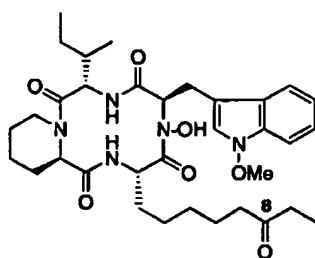
実施例115Aおよび115B

【0536】

【化142】



実施例115a



実施例115b

【0537】

以下の方法EおよびFによって、実施例115aの化合物（移動性生成物A）および実施例115bの化合物（極性生成物B）を製造した。

【0538】

方法E

0°Cで、AgBH₄ 4mgの3:1 DMSO:CH₂Cl₂ (250μL) 溶液に実施例114の化合物10mgを加えた。10分間経過させた後（この時点で、TLCでは原料の臭化物が消失しているのが示された）、Et₃N 10μLを加え、溶液をさらに1時間経過させた。水を加えることで反応停止した。混合物をCH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として1:1アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのPTLC (250μmプレート1枚) によって、実施例115aおよび115bの化合物の純粋な混合物を得て、¹H-NMRおよびMS [m/z : 両方の異性体について 640 (M^++1)]によって特性決定した。TLC : R_f = 実施例115aの化合物（移動性生成物A）で0.48および実施例115bの化合物（極性生成物B）で0.41。1:1アセトン:ヘキサン。

【0539】

方法F

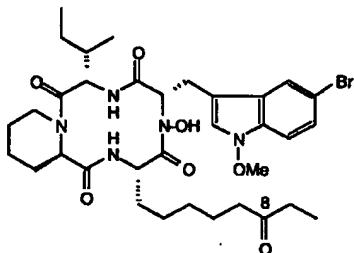
R Tで、アビシジン4 3 m g のCH₂Cl₂溶液に、NaHCO₃ 1 2 m g を加え、次に8 5 % MCPBA 1 8 m g を加えた。得られた溶液を1 2時間高搅拌した。溶液を飽和NaHCO₃（水溶液）に投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。1 : 1アセトン：ヘキサンを用いるシリカゲルでのPTLC（2 5 0 μmプレート1枚）によって、純粋な実施例1 1 5 aの化合物を得た。これは全ての点で、上記方法Eからの実施例1 1 5 aの化合物すなわち移動性生成物Aと同一であった。

【0540】

実施例1 1 6

【0541】

【化143】



【0542】

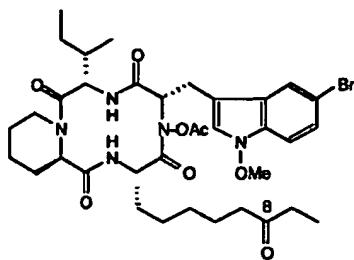
実施例1 1 5 a方法Eの手順に従って、実施例1 1 6の化合物を製造した。実施例1 1 4の化合物1 0 m g を原料として実施例1 1 6の化合物4 m g を得て、それを¹H NMRおよびMS [m/z : 718.6 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【0543】

実施例1 1 7

【0544】

【化144】



【0545】

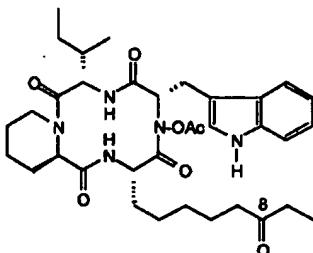
実施例115bの化合物5. 4mgのCH₂Cl₂ (375μL) 溶液にAc₂O 4μLを加え、次にDMAP 0.3mgを加えることで、実施例117の化合物を製造した。1.5時間後、窒素気流下に揮発分を除去した。展開液として1:1アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのPTLC (250μmプレート1枚) によって、純粋な実施例117の化合物6mgを得た。それを¹H NMRおよびMS [m/z : 762 (M⁺+1)] によって特性決定した。

【0546】

実施例118

【0547】

【化145】



【0548】

以下の手順によって実施例118の化合物を製造した。実施例117の化合物5mgのCH₂Cl₂溶液にRTで、Pd(OH)₂ 1mgを加え、水素雰囲気とした(風船圧)。2時間経過させた後、溶液を濾過し、減圧下に濃縮した。1:9:90NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって、純粋な実施例118の化合物3.5mgを得

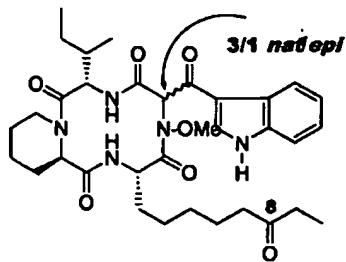
た。それを¹H NMRおよびMS [m/z : 652 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【0549】

実施例119

【0550】

【化146】



【0551】

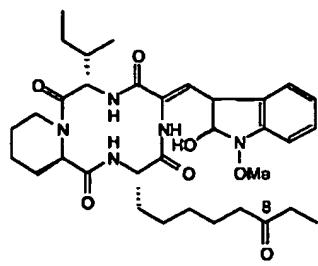
以下の手順によって実施例119の化合物を製造した。 β -オキソ-N-デスマトキシーアピシジン 25 mg のMeOH (1.5 mL) 溶液にRTでピリジン 15 μ Lを加え、次にPb(OAc)₄ 126 mgを加えた。48時間経過させた後、溶液を冷却して0°Cとし、飽和Na₂S₂O₃(水溶液)を加えた。溶液を飽和NH₄Cl(水溶液) : ブライン(1:1)に投入し、iPrOH : CHCl₃ (3:7)で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。溶液を濾過し、減圧下に濃縮した。1:9:90 NH₄OH : MeOH : CHCl₃を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって、純粋な実施例119の化合物36 mgを得た。それを¹H NMRおよびMS [m/z : 638 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【0552】

実施例120

【0553】

【化147】



【0554】

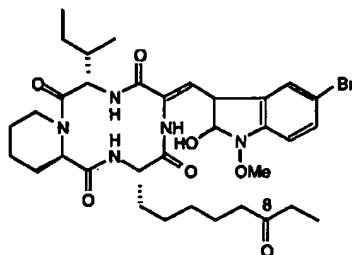
以下の手順によって実施例120の化合物を製造した。実施例114の化合物81mgのTHF:H₂O(6mL)溶液にRTで、塩基性Al₂O₃ 141mgおよびAg₂CO₃ 191mgを加えた。溶液を昇温させて50℃とし、5時間経過させ、冷却してRTとした。混合物を水とCH₂Cl₂との間で分配し、分液を行い、有機層をNa₂SO₄で脱水し、セライト濾過した。展開液として1:3:96 NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いるPTLC(500μmプレート1枚)によって、純粹な実施例120の化合物を得た。それを¹H NMRおよびMS [m/z: 640.5 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【0555】

実施例121

【0556】

【化148】

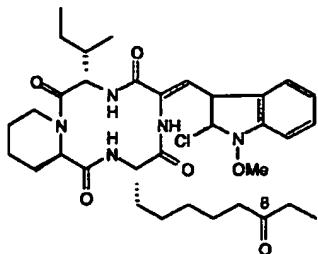


【0557】

実施例120の手順に従い、原料として実施例126のジブロマイドを用いることで、実施例121の化合物を製造した。そうして得られた生成物を¹H NMRおよびMS [m/z: 720 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【0558】

実施例 122
【0559】
【化149】



【0560】

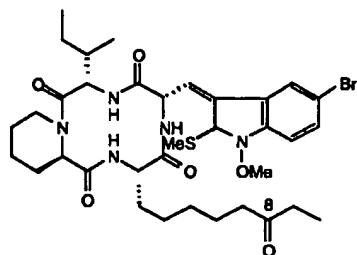
以下の手順によって実施例 122 の化合物を製造した。-78°C の CH₂Cl₂ 200 μL に、オキサリルクロライド 6 μL (2M CH₂Cl₂ 溶液)、次に DMSO 2 μL を加えた。5 分後、実施例 120 の化合物 3. 3 mg (CH₂Cl₂ 50 μL の溶液として) を、上記 DMSO / オキサリルクロライド溶液に加えた。15 分間経過させた後、Et₃N 14 μL を加え、溶液を昇温させて 0°C とした。水を加えることで反応停止し、CH₂Cl₂ で抽出し、Na₂SO₄ で脱水した。展開液として 1 : 3 : 96 NH₄OH : MeOH : CHCl₃ を用いるシリカゲルでの PTLC (500 μL プレート 1 枚) によって、純粋な実施例 122 の化合物を得て、¹H NMR および MS [m/z : 658 (M⁺ + 1)] によって特性決定した。

【0561】

実施例 123

【0562】

【化150】



【0563】

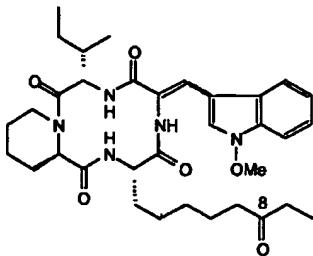
実施例126の化合物28mgのDMF(1.5mL)溶液とNaSM_e 1.3mgとをRTで混合することで、実施例123の化合物を製造した。混合物を昇温させて50℃とした。1時間後、溶液を水に投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として4:6アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのPTLC(500μLプレート1枚)によって(2回の展開)、純粹な実施例123の化合物を得て、¹H NMRおよびMS [m/z: 748 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【0564】

実施例124

【0565】

【化151】



【0566】

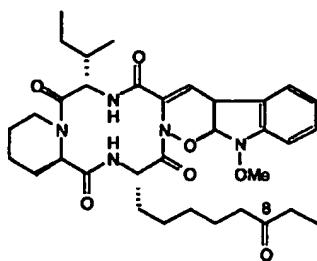
実施例114の化合物11mgのDMF(260μL)溶液にKSAc 5.4mgを0℃で加えることで、実施例124の化合物を製造した。溶液を48時間経過させた後、昇温させてRTとし、さらに20時間経過させた。溶液を水に投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として4:6アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのPTLC後、そうして得られた生成物を¹H NMRおよびMS [m/z: 622 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【0567】

実施例125

【0568】

【化152】



【0569】

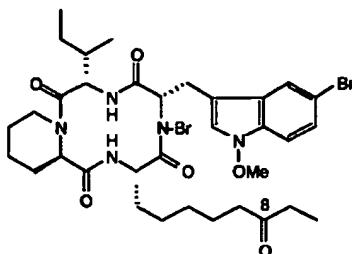
実施例115aの化合物（移動性生成物A）5mgのTHF（200μL）溶液にDDQ 5mgをRTで加えることで、実施例125の化合物を製造した。得られた溶液を昇温させて65℃とした。20時間経過後、追加のDDQ 5mgを加えた。さらに6時間後、揮発分を減圧下に室温で除去した。塩化メチレンを加え、溶液を濾過し、濾液を分取TLCプレート（250μmプレート1枚、シリカゲル）に負荷した。展開液として4:6アセトン:ヘキサンを用いるPTLC精製後、そうして得られた純粋な実施例125の化合物を¹H NMRおよびMS [m/z: 608, 6 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【0570】

実施例126

【0571】

【化153】



【0572】

以下の手順によって実施例126の化合物を製造した。アピシジン100mgのCCl₄（5.3mL）溶液にN-プロモコハク酸イミド86mgを加え、次に過酸化ベンゾイル1.2mgを加えた。得られた溶液を、5分間の激しい窒素吹き込みによってページした。溶液を45分間加熱還流し、冷却してRTとした。揮発分を減圧下に除去し、展開液として1:3:96NH₃:MeOH:CH₂Cl₂を用いてPTLC精製後、得られた生成物を¹H NMRおよびMS [m/z: 608, 6 (M⁺+1)]によって特性決定した。

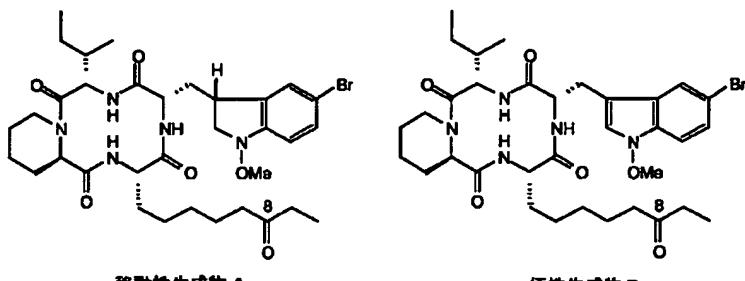
C₁₃を用いるシリカゲルでのPTLC精製(1500μmプレート)によって、純粹な実施例126の化合物を得た。そして得られたジブロマイドである実施例126の化合物を¹H-NMRおよびMS[m/z:780(M⁺+1)]によって特性決定した。TLC:R_f=0.49(1:3:96NH₃:MeO_H:CHCl₃)。HPLC:t_R=10.02分、1.0mL/分、6:4M eCN:H₂O、ゾルバックス(登録商標)RX-8)。

【0573】

実施例127Aおよび127B

【0574】

【化154】



実施例 127a

実施例 127b

【0575】

実施例126の化合物10mgにDMF 0.32mLおよび1:1飽和NaHCO₃:H₂O 0.32mLを加え、次にNa₂S₂O₄ 4.5mgを加えることで、実施例127aおよび127bの化合物を製造した。そして得られたミルク状の白色溶液をRTで24時間経過させた。次にアセトニトリル2mLを加え、固体を濾過によって除去した。それによって、溶離液として1:1MeCN:H₂Oを用いるRP-HPLC後に、純粹な実施例127aの化合物(移動性生成物A) 1mgおよび純粹な実施例127bの化合物(極性生成物B) 4mgを得た。両方の生成物を¹H-NMRおよびMSによって特性決定した。

【0576】

実施例127a 移動性生成物A:MS:[m/z:704(M⁺+1)];TLC:R_f=0.75(1:1アセトン:ヘキサン);HPLC:t_R=8分、

2 mL/分、1 : 1 MeCN : H₂O、ゾルバックス（登録商標）RX-8）。

【0577】

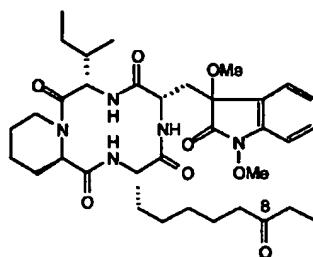
実施例127b極性生成物B : MS : [m/z : 702 (M⁺+1)] ; TLC : R_f = 0.60 (1 : 1 アセトン : ヘキサン) ; HPLC : t_R = 7分、2 mL/分、1 : 1 MeCN : H₂O、ゾルバックス（登録商標）RX-8）。

【0578】

実施例128

【0579】

【化155】



【0580】

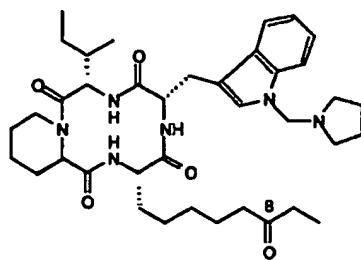
以下の手順によって実施例128の化合物を製造した。0℃で、アビシジン13 mgのCH₂Cl₂ (1 mL) およびMeOH (0.5 mL) 溶液に、N-ブロモコハク酸イミド6 mgを加えた。4分後、飽和Na₂SO₃ (水溶液) 1 mLを加え、次にブライン1 mLを加えた。溶液をEtOAcで抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として1 : 2アセトン : ヘキサンを用いるシリカゲルでのPTLC (1500 μmプレートで1回) によって、部分精製生成物を得た。次に、溶離液として1 : 2アセトン : ヘキサンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって純粋な実施例128の化合物を得た。そうして得られた実施例128の化合物を¹H NMRおよびMS [m/z : 670.4 (M⁺+1)] によって特性決定した。

【0581】

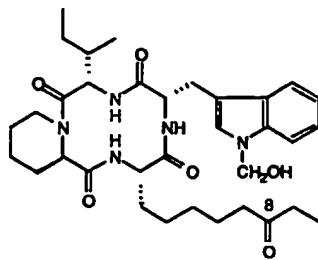
実施例129Aおよび129B

【0582】

【化156】



実施例 129a



実施例 129b

【0583】

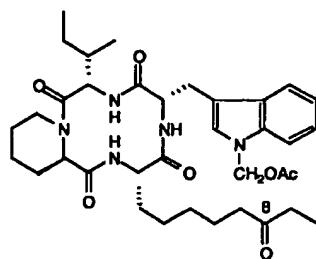
以下の手順によって実施例 129a および 129b の化合物を製造した。N-デスマトキシアビシジン 10 mg の DMF (0.1 mL) 溶液に RT で、37% ホルムアルデヒド (水溶液) 3 μL および ピロリジン 3 μL を加えた。48 時間後、飽和 NaHCO₃ で反応停止し、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で脱水した。展開液として 1 : 3 : 96 NH₄OH : MeOH : CHCl₃ を用いる PTLC (*R_f* = 0.2) によって、ピロリジノ化合物である実施例 129a の化合物 (*R_f* = 0.2) 2 mg および ヒドロキシメチル化合物である実施例 129b の化合物 (*R_f* = 0.1) 2 mg を得た。その純粋な生成物を、¹H NMR および MS [m/z : 実施例 129a のピロリジノ化合物で 624 (M⁺ + 1) および 実施例 129b のヒドロキシメチル化合物で 677 (M⁺ + 1)] によって特性決定した。

【0584】

実施例 130

【0585】

【化 157】



【0586】

以下の手順によって実施例 130 の化合物を製造した。N-デスマトキシ-N

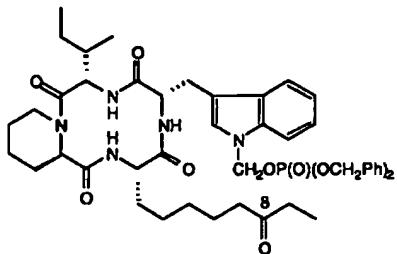
—ヒドロキシメチルアピシジン 5 mg のピリジン (0.16 mL) 溶液に RT で、塩化アセチル 0.63 mL および DMAP 結晶 1 個を加えた。12 時間後、飽和 NH_4Cl で反応停止し、EtOAc で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。溶離液として 4 : 6 から 1 : 0 MeCN : H_2O の直線勾配を用いる RP-HPLC によって純粋な実施例 130 の化合物を得て、それを ^1H NMR および MS [m/z : 666 (M^++1)] によって特性決定した。

【0587】

実施例 131

【0588】

【化158】



【0589】

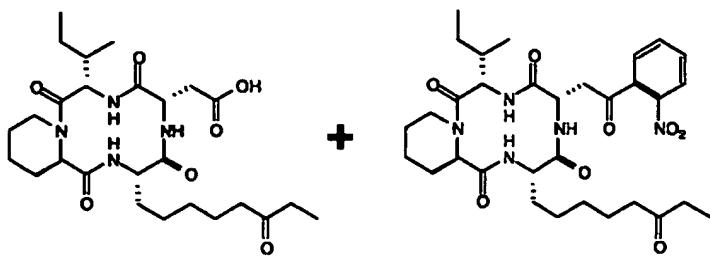
以下の手順によって実施例 131 の化合物を製造した。N-デスマトキシ-N-ヒドロキシメチルアピシジン 9 mg の CH_2Cl_2 溶液に 0°C で、EtN (iPr)₂ 13 μL を加え、次に $(\text{PhCH}_2\text{O})_2\text{Cl}$ 43 μL を加えた。0°C で 30 分後、DMAP 0.4 mg を加え、溶液を 0°C で 1.5 時間経過させ、次に RT で 2.5 時間経過させた。水を加えて反応停止し、 CH_2Cl_2 で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。溶離液として 4 : 6 から 1 : 0 MeCN : H_2O の直線勾配を用いる RP-HPLC によって純粋な実施例 131 の化合物 0.3 mg を得て、それを ^1H NMR および MS [m/z : 884 (M^++1)] によって特性決定した。

【0590】

実施例 132A および 132B

【0591】

【化159】



実施例 132a

実施例 132b

【0592】

以下の方法G、HおよびIによって、実施例132aおよび132bの化合物を製造した。

【0593】

方法G

アビシジン100mgのMeCN(4mL)およびCH₂Cl₂(3mL)溶液にRTで、NaIO₄ 800mgの水溶液(水10mL)を加え、次にRuCl₃ 10mgを加えた。溶液を終夜経過させた。溶液をブラインに投入し、冰酢酸で酸性とし、濾過して粒子状物を除去した。固体をCH₂Cl₂で洗浄し、溶液をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。傾斜溶離(1:4から1:1 MeCN:H₂O、50分間の直線傾斜)を用いる分取RP-HPLC後に、純粋なカルボン酸である実施例132aの化合物52mgを得た。得られた実施例132aの化合物を、¹H NMRおよびMS [m/z : 523.2 (M⁺+1)]によって特性決定した。その反応からはさらに、ニトロフェニルケトンアビシジン類縁体である実施例132bの化合物も得られ、それを¹H NMRおよびMS [m/z : 628.2 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【0594】

方法H

RuCl₃ · xH₂O 0.3mgおよびN-デスマートキシアビシジン50mgを含む1:1 MeCN:CCl₄(2mL)溶液に、NaIO₄(H₂O 1mLの溶液として) 324mgを加えた。45時間後、得られた緑色溶液を1:1ブライン:飽和NH₄Clと3:7 iPrOH:CHCl₃との間で分配した

。次に、有機層を Na_2SO_4 で脱水した。溶液を減圧下に濃縮して、粗生成物 60 mg を得た。

【0595】

方法1

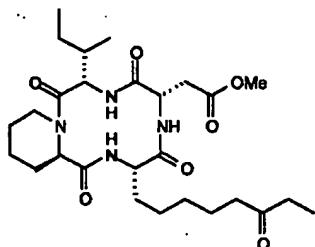
シクロ (L-Asp-L-Ile-D-Pip-2-アミノ-8-オキソーデカノイル)・メチルエステル 9 mg の 3 : 1 : 1 THF : MeOH : H_2O (1 mL) 溶液に 0°C で、1M LiOH 50 μL を加えた。0°C で 1 時間、次に RT で 2 日後、溶液を、溶出液として MeOH を用いる逆相層 (C-18 0.5 g) で濾過し、減圧下に濃縮し、後処理を行わずに傾斜溶離 (10 分間で 5 : 95 MeCN : H_2O から 25 : 75 MeCN : H_2O への傾斜、次に 60 分間で 100% MeCN への傾斜) を用いる RP-HPLC によって精製した。

【0596】

実施例 133

【0597】

【化160】



【0598】

実施例 132a のカルボン酸生成物 12 mg の 2 : 1 MeOH : Et₂O (4 mL) 溶液に RT で、 $\text{Me}_3\text{SiCH}=\text{N}_2$ (0.5 M ヘキサン溶液) 1 mL を加えることで、実施例 133 の化合物を製造した。20 分後、溶液が均一となり、冰酢酸 0.25 mL を加えた。溶液をブライൻに投入し、CH₂Cl₂ で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。溶液を濾過し、減圧下に濃縮した。展開液として 1 : 1 アセトン : ヘキサンを用いるシリカゲルでの P TLC (1000 μm プレート 1 枚) によって、純粋な実施例 133 の化合物を得た。そうして得られたメチルエステルである実施例 133 の化合物を、¹H NMR および MS [m/z

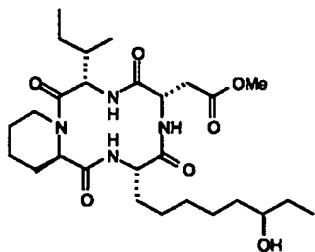
: 537.5 ($M^+ + 1$)] によって特性決定した。

【0599】

実施例134

【0600】

【化161】



【0601】

実施例133の化合物120mgのTHF (7mL) 溶液に0°CでNaBH₄

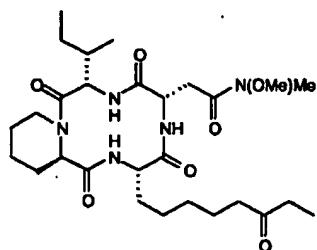
9.6mgを加えることで実施例134の化合物を製造した。3時間経過させた後、NH₄Cl (水溶液) を加えることで反応停止し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として4:6アセトン:ヘキサン ($R_f = 0.53$) を用いるPTLCによって、純粋な実施例134の化合物117mgを得て、それを¹H NMRによって特性決定した。

【0602】

実施例135

【0603】

【化162】



【0604】

以下の方法JおよびKによって実施例135の化合物を製造した。

【0605】

方法J

実施例132aの化合物50mgのCH₂Cl₂(2mL)溶液にRTで、Et₃N 14μLと次にMeSO₂Cl 8μLを順次加えた。2時間経過させた後、固体HCl 1·HN(OMe)Me 18mgを加えた。さらに1時間後、減圧下に揮発分を除去した。溶離液として1:2:97NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって、純粹な実施例135の化合物1.9mgを得た。それを¹H NMRおよびMSによって特性決定した。

【0606】

方法K

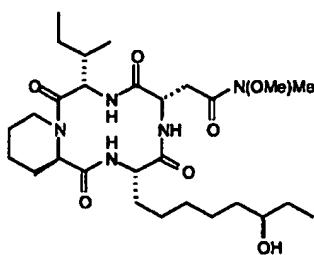
実施例132aの化合物20mgのTHF(1mL)溶液に-78°Cで、HCl 1·HN(OMe)Me 10.6mgを加え、次にiPrMgBr(2M THF溶液)112μLを加えた。得られた溶液を徐々に昇温させて4°Cとし、12時間経過させた。飽和NH₄Cl(水溶液)1mLを加えることで反応停止し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。溶離液として1:2:97NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって、純粹な実施例135の化合物11mgを得た。それを¹H NMRおよびMSによって特性決定した。

【0607】

実施例136

【0608】

【化163】



【0609】

実施例135に記載の方法に従って方法Kを用いて、実施例134の化合物1

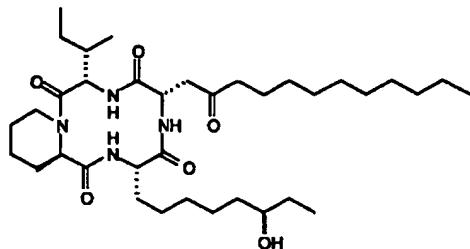
17 mg から実施例 136 の化合物を製造した。それによって実施例 136 の化合物 76 mg を得て ($R_f = 0.46$ 、 $1 : 9 : 9\text{NH}_4\text{OH} : \text{MeOH} : \text{CHCl}_3$)、 ^1H NMR および MS [$m/z : 568 (\text{M}^++1)$] によって特性決定した。

【0610】

実施例 137

【0611】

【化164】



【0612】

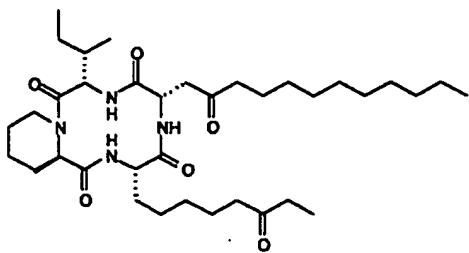
以下の手順によって実施例 137 の化合物を製造した。シクロ (N—O—メチル—N—メチル—L—Asp—L—Ile—D—Pip—L—2—アミノ—8—ヒドロキシデカノイル) 11 mg の THF (0.39 mL) および HMPA (80 μL) 溶液に 0°C で、n-C₁₀H₂₁MgBr (1 M Et₂O 溶液) 388 μL を加えた。溶液を直ちに昇温させて RT とし、12 時間経過させた。溶液を飽和 NH₄Cl (水溶液) に投入し、THF で分配し、Na₂SO₄ で脱水した。展開液として $1 : 9 : 9\text{NH}_4\text{OH} : \text{MeOH} : \text{CHCl}_3$ を用いるシリカゲルでの PTLC (500 μm プレート 1 枚) によって、純粋な実施例 137 の化合物 2.5 mg を得て、 ^1H NMR および MS [$m/z : 649 (\text{M}^++1)$] によって特性決定した。

【0613】

実施例 138

【0614】

【化165】



【0615】

実施例137の化合物2mgのCH₂Cl₂(0.35mL)溶液に23℃で、ピリジン5μLを加え、次にデスマーチンペルヨージナン(Dess-Martin periodinane)7mgを加えることで、実施例138の化合物を製造した。1.5時間後、溶液を1:1飽和NaHCO₃:10%NaHSO₃に投入し、10分間経過させ、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として1:3:9.6NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いるシリカゲルでのPTLC(250μmプレート1枚)によって、純粋な実施例138の化合物1.5mgを得て、¹H NMRおよびMS[m/z: 647(M⁺+1)]によって特性決定した。

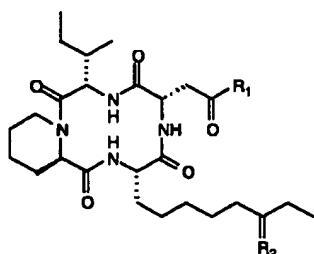
【0616】

実施例139A~139J

実施例137および138に記載の手順に従い、当業者には明らかであると考えられる適切な原料化合物および反応物、特にR₁基に適切な求核剤を用いて、以下の化合物を製造した。

【0617】

【化166】



【0618】

【表8】

表 7

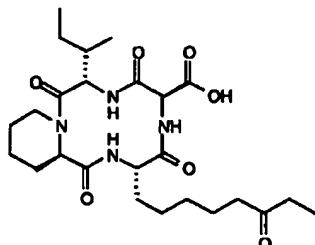
実施例	R ₁ 基	R ₂ 基	質量スペクトラム
139 a	CH ₂ Ph	H, OH	599 (M ⁺ +1)
139 b	CH ₂ Ph	=O	597 (M ⁺ +1)
139 c	1-ナフチル	H, OH	635 (M ⁺ +1)
139 d	1-ナフチル	=O	633 (M ⁺ +1)
139 g	5-(N-メチル -インドリル)	H, OH	638 (M ⁺ +1)
139 h	5-(N-メチル -インドリル)	=O	636 (M ⁺ +1)
139 i	tBu	H, OH	565 (M ⁺ +1)
139 j	tBu	=O	563 (M ⁺ +1)

【0619】

実施例140

【0620】

【化167】



【0621】

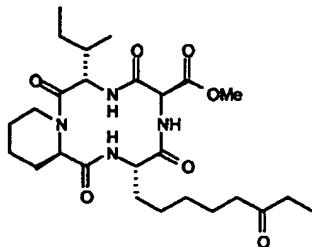
以下の手順によって実施例140の化合物を製造した。シクロ(β-オキソ-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソデカノイル)100mgの1:1:1MeCN:CCl₄:H₂O(6mL)溶液にRTで、RuCl₃·2H₂O 0.7mgを加え、次にNaIO₄(H₂O 2mL中の超音波処理溶液として)634mgを加えた。30時間後、得られた黄褐色-白色の不均一溶液を1:1ブライン:NH₄Clと3:7iPrOH:CHCl₃との間で分配した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、減圧下に濃縮して、実施例140の化合物100mgを得た。得られた粗生成物について、それ以上精製せずに¹H NMRおよびMS [m/z: 526 (M⁺+NH₄)]によって特性決定を行った。

【0622】

実施例141

【0623】

【化168】



【0624】

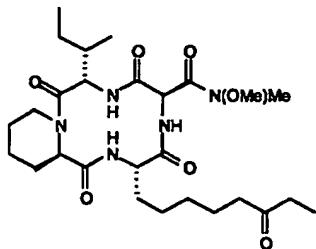
以下の手順によって実施例141の化合物を製造した。シクロ(D-2-アミノ-2-カルボキシエタノイル-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソデカノイル)80mgの2:1 MeOH:Et₂O(3.3mL)溶液にRTで、TMSCHN₂(2Mヘキサン溶液)1mLを加えた。1.5時間後、発泡が停止するまで冰HOAcを加え、溶液を1:1ブライン:飽和NH₄C1とCH₂C1₂との間で分配した。有機層をNa₂SO₄で脱水した。展開液として3:97HOAc:EtOAcを用いるシリカゲルでのPTLC(1500μmプレート1枚)によって、純粋な実施例141の化合物28mgを得た。それを¹H NMRおよびMS[m/z:540(M⁺+NH₄)]によって特性決定した。

【0625】

実施例142

【0626】

【化169】



【0627】

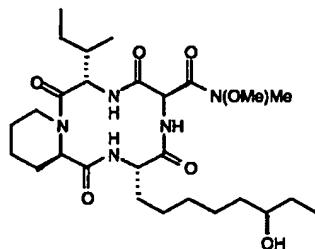
以下の手順によって実施例142の化合物を製造した。実施例140の化合物26.5mgのCH₂Cl₂(2mL)溶液にRTで、HCl·HN(OMe)Me 51mgを加え、次にDMAP 13mg、そして次にBOP 46mgを加えた。RTで8時間経過させた後、溶液を昇温させて40°Cとし、12時間経過させた。揮発分を除去した後、展開液として1:1アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのPTLCによって、純粋な実施例142の化合物2mgを得た。その生成物について、¹H NMRおよびMS [m/z : 522 (M⁺ + 1)]によって特性決定した。

【0628】

実施例143

【0629】

【化170】



【0630】

実施例141の化合物を原料として、実施例143の化合物を製造した。最初に、実施例134に記載の方法に従って、実施例141の化合物の側鎖カルボニルを還元した。得られた中間体化合物を、実施例135に記載の手順によって処理した。そうして得られた純粋な実施例143の化合物を、¹H NMRによっ

て特性決定した。

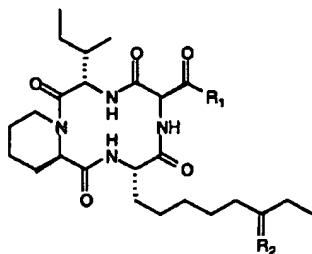
【0631】

実施例144A～144G

実施例142および143に記載の手順（実施例144gには実施例142の手順を用い、実施例144a～144fには実施例143の手順を用いた）に従い、当業者には明らかであると考えられる適切な材料を用いて、以下の化合物を製造した。

【0632】

【化171】



【0633】

【表9】

表 8

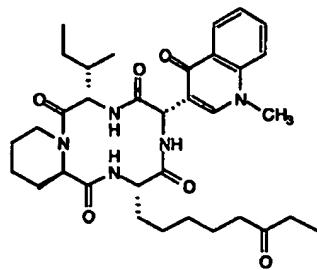
実施例	R ₁ 基	R ₂ 基	質量スペクトラム
144a	CH ₂ Ph	H, OH	602 (M ⁺ +1)
144b	CH ₂ Ph	=O	600 (M ⁺ +1)
144c	iPr	H, OH	537 (M ⁺ +1)
144d	iPr	=O	552 (M ⁺ +1)
144e	5-(N-メチルインドリル)	H, OH	624 (M ⁺ +1)
144f	5-(N-メチルインドリル)	=O	622 (M ⁺ +1)
144g	CH ₂ Ph	PhCH ₂ -, OH	689 (M ⁺ +1)

【0634】

実施例145

【0635】

【化172】



【0636】

以下の手順によって実施例145の化合物を製造した。N-デスマトキシ-N-メチルアピシジン10mgのCH₂Cl₂(2.5mL)溶液に-78°Cで、溶液が明青色に変化するまでO₂を吹き込んだ。得られた溶液を10分間攪拌し、溶液にN₂を5分間吹き込んだ。次に、ジメチルスルフィド250μLを加え、溶液を徐々に昇温させてRTとし、減圧下に濃縮した。得られた残留物を1:1THF:tBuOHに0°Cで溶かし、tBuOK 3.7mgを加えた。0°Cで2時間後、溶液を1:1水:飽和NaHCO₃に投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として1:3:96NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いるシリカゲルでの分取TLC(500μmプレート1枚)によって、純粹な実施例145の化合物を得た。それを¹H NMRおよびMS[m/z: 622.7 (M⁺+1)]によって特性決定した。TLC: R_f=0.15(1:3:96NH₄OH:MeOH:CHCl₃)。

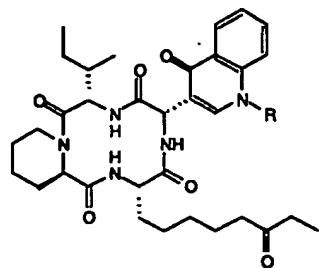
【0637】

実施例146A~146F

実施例145に記載の一般的なオゾン分解反応に従い、以下の化合物を製造した。

【0638】

【化173】



【0639】

【表10】

表 9

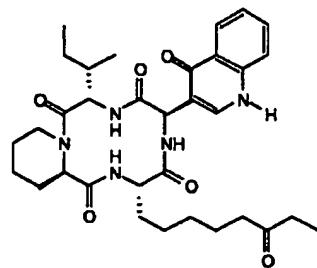
実施例	R基	原料化合物	質量スペクトラム
145	Me	実施例69	622.7 ($M^+ + 1$)
146a	H	アピシジン	608.3 ($M^+ + 1$)
146b	OMe	アピシジン	638.3 ($M^+ + 1$)
146c	Et	実施例74a	636.8 ($M^+ + 1$)
146d	nPr	実施例74b	650.3 ($M^+ + 1$)
146e	CH_2CO_2Me	実施例70	680.7 ($M^+ + 1$)
146f	CH_2CO_2H	実施例79	666.6 ($M^+ + 1$)

【0640】

実施例147

【0641】

【化174】



【0642】

以下の手順によって実施例147の化合物を製造した。シクロ(L-2-アミノ-2-(3'-(キノル-4'-オンイル)-エタノイル-L-11e-D

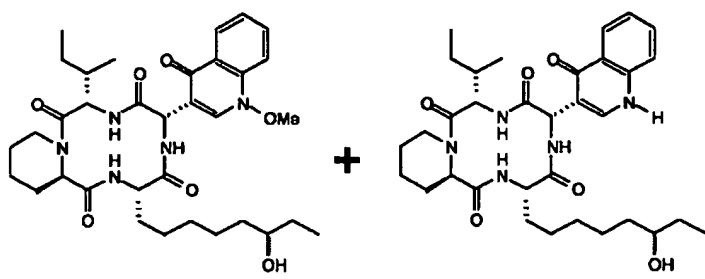
-Pip-L-2-アミノ-8-オキソデカノイル) 10 mgのC₁CH₂C₂H₂C₁(1 mL)溶液にRTで、DMAP 4 mgおよびTEA 19 μLを加え、次にMeSO₂C₁ 5 μLを加えた。RTで15分後、溶液を飽和NaHCO₃に投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として1:1アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでの分取TLC(500 μmプレート1枚)によって、純粋な実施例147の化合物を得た。それを¹H NMRおよびMS [m/z: 608.5 (M⁺+1)]によって特性決定した。TLC: R_f = 0.43 (1:1アセトン:ヘキサン)。

[0643]

実施例 148A および 148B

[0644]

【化175】



实施例148a

实施例 148b

[0645]

シクロ (L-2-アミノ-2-(3'-(N-O-メチル-キノール-4'-オキソイル)-エタノイル-L-1-le-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソーデカノイル) 20mg の MeOH (5mL) 溶液に 0°C で、 NaBH₄ 3 mg を加えることで、実施例 148a および 148b の化合物を製造した。直ちに冷却浴を外した。20 分後、アセトンを加えて反応停止し、溶液を飽和 NaHCO₃ に投入し、 CH₂Cl₂ で抽出し、 Na₂SO₄ で脱水した。溶離液として 1 : 1 アセトン : ヘキサンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって最初の精製を行った。その際に留意すべき点として、得られた生成物は同様の TLC R_f 値を有する 2 種類の化合物の約 1 : 1 混合物であった（

1 : 1 アセトン : ヘキサンで生成物A : 0. 39 および生成物B : 0. 28)。シリカゲルでの分取TLC (500 μmプレート1枚) によって再度精製して、2種類の純粋な精製物を得た。それを¹H NMRおよびMS [m/z : 実施例148aの化合物で640. 6 (M⁺+1) および実施例148bの化合物で610. 5 (M⁺+1)] によって特性決定した。

【0646】

実施例148a : シクロ (L-2-アミノ-2-(3'-(N-O-メチル-キノル-4'-オニル)-エタノイル-L-1-le-D-Pip-L-2-アミノ-8-ヒドロキシ-デカノイル) ; TLC : R_f = 0. 55 (1 : 3 : 9 6 NH₄OH : MeOH : CHCl₃) ; HPLC : t_R = 7. 17分 (1 : 1 MeCN : H₂O, 1. 0mL/分、ゾルバックス(登録商標) RX-8)。

【0647】

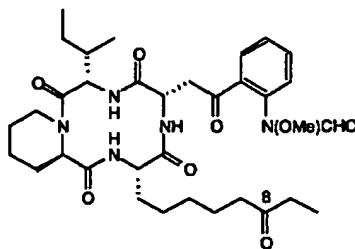
実施例148b : シクロ (L-2-アミノ-2-(3'-キノル-4'-オニル)-エタノイル-L-1-le-D-Pip-L-2-アミノ-8-ヒドロキシ-デカノイル) ; TLC : R_f = 0. 18 (1 : 3 : 9 6 NH₄OH : MeOH : CHCl₃) ; HPLC : t_R = 5. 86分 (1 : 1 MeCN : H₂O, 1. 0mL/分、ゾルバックス(登録商標) RX-8)。

【0648】

実施例149

【0649】

【化176】



【0650】

以下の手順によって実施例149の化合物を製造した。アピシジン25mgのCH₂Cl₂ (2. 5mL) 溶液に-78℃で、得られる溶液の淡青色が消えな

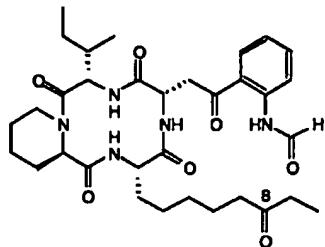
くなるまでオゾンを吹き込んだ。10分後、溶液を強い窒素気流でバージし、次にMe₂Sを加えた。溶液を昇温させてRTとした。減圧下に揮発分を除去し、展開液として1:2アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのPTLC(2000μmプレート1枚)によって、純粋な実施例149の化合物を得た。そうして得られた純粋な実施例149の化合物を¹H NMRおよびMS[m/z: 662, 5(M⁺+Li)]によって特性決定した。

[0651]

実施例 150

[0652]

【化177】



[0653]

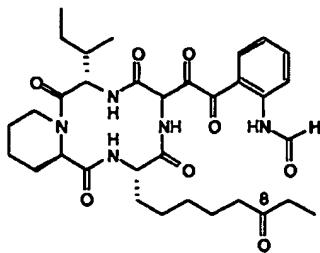
以下の手順によって実施例150の化合物を製造した。N-デスマートキシアビシジン470mgのCH₂Cl₂(40mL)溶液に-78℃で、青色が消えなくなるまで約10分間にわたってオゾンを吹き込んだ。溶液を強い窒素気流でバージし、次にジメチルスルフィド1mLを加えた。得られた溶液を昇温させてRTとし、減圧下に揮発分を除去した。傾斜溶離(2:3から1:1アセトン:ヘキサン)を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって、純粹な実施例150の化合物320mgを得た。それを¹H NMRおよびMS[m/z: 626(M⁺⁺1)]によって特性決定した。

[0654]

实施例 151

[0655]

【化178】



【0656】

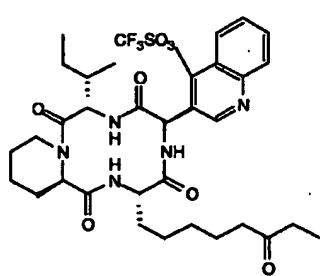
原料として β -オキソ-N-デスマトキシアビシジンを用い、実施例150に記載の手順と同様にして、実施例151の化合物を製造した。そうして得られた実施例151の化合物を ^1H NMR およびMS [m/z : 640 ($M^+ + 1$)]によって特性決定した。

【0657】

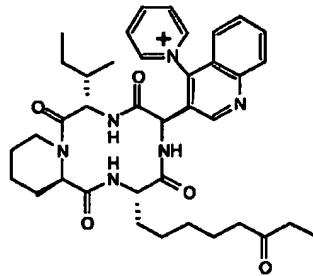
実施例152Aおよび152B

【0658】

【化179】



実施例 152a



実施例 152b

【0659】

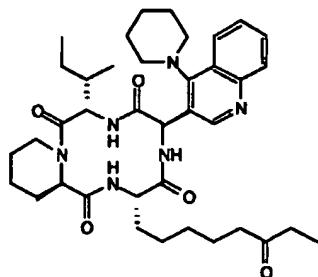
シクロ (L-2-アミノ-2-(3'-キノル-4'-オンイル)-エタノイル-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-デカノイル) 4.3 mg の CH_2Cl_2 (1.2 mL) 溶液にピリジン 30 μL を加えることで、実施例152aおよび152bの化合物を製造した。混合物を冷却して0°Cとした。得られた溶液に $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ 14 μL を加えた。40分後、溶媒を減圧下に除去した。そうして得られた粗ピリジニウム塩を ^1H NMR およびMS [m/z : 740 ($M^+ + 1$)]によって特性決定した。

【0660】

実施例153

【0661】

【化180】



【0662】

以下の方法LおよびMによって実施例153の化合物を製造した。

【0663】

方法L

シクロ (L-2-アミノ-2-(3'-(4'-ピリジウム-キノリル)-エタノイル-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-デカノイル) 52 mg の CH₂C₁₂ (4 mL) 溶液に RT で、 20% Pd(OH)₂ デグッサ触媒 1 mg を加えた。水素雰囲気 (風船圧) とした。12時間後、触媒を、溶出液としてアセトンを用いてセライト濾過することで除去した。展開液として 1 : 3 : 96 NH₄OH : MeOH : CHCl₃ を用いるシリカゲルでの PTLC (1000 μm プレート 1 枚) によって、純粋な実施例153の化合物 2.8 mg を得て、¹H NMR および MS [m/z : 675 (M⁺+1)] によって特性決定した。

【0664】

方法M

シクロ (L-2-アミノ-2-(3'-キノル-4'-オンイル)-エタノイル-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-デカノイル) 2.0 mg の CH₂C₁₂ (0.6 mL) 溶液に 0°C で、 2, 6-ジ-t-ブチル-4-メチル-ピリジン 8 mg と次に (CF₃SO₂)₂O 7 μL を加えた。3.

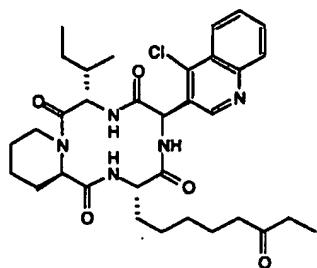
5時間後、ピペリジン7μLを加え、溶液を2.5時間経過させ、昇温させてRTとして12時間経過させた。後処理を行わずに、展開液として1:3:96NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いるシリカゲルでのPTLC(500μmプレート1枚)によって、純粋な実施例153の化合物6mgを得て、¹H NMRおよびMS [m/z: 675 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【0665】

実施例154

【0666】

【化181】



【0667】

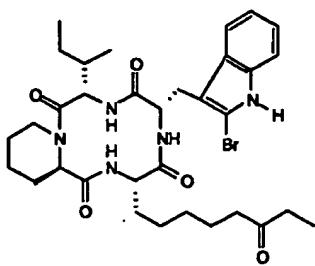
以下の手順によって実施例154の化合物を製造した。23℃で、実施例146aの化合物13mgをDMF 360μLに入れた。2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン5.3mgを加え、次に2,4-ジニトロベンゼンスルホニルクロライド6.9mgを加えた。6時間経過させた後、LiCl 2.7mgを加え、溶液を昇温させて60℃とし、12時間経過させた。反応液を冷却してRTとし、水を加えることで反応停止し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として1:9:90NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いるシリカゲルでのPTLC(500μmプレート1枚)によって、純粋な実施例154の化合物5mgを得て、¹H NMRおよびMS [m/z: 626 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【0668】

実施例155

【0669】

【化182】



【0670】

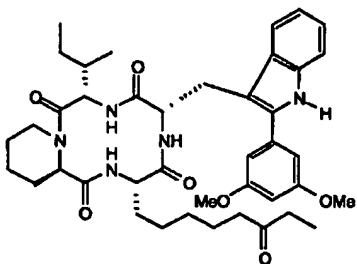
N-デスマトキシーアビシン1. 2 g、N-プロモコハク酸イミド360 mgおよび過酸化ベンゾイル15 mgをCCl₄ 70 mL中で混合することで実施例155の化合物を製造した。得られた混合物を加熱して80°Cとし、15分間経過させた。溶媒を減圧下に除去し、粗生成物を、溶離液として4:6 MeCN:H₂Oを用いるRP-HPLCによって2つのバッチで精製して、純粋な実施例155の化合物400 mgを得た。それを¹H NMRおよびMS [m/z : 674 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【0671】

実施例156

【0672】

【化183】



【0673】

シクロ(2-プロモ-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソデカノイル)100 mgをジオキサン3 mLおよびEtOH 3 mLに溶かすことで実施例156の化合物を製造した。次に、LiCl 63 mg、(3,5-ジMeO)PhB(OH)₂ 270 mgおよび1M NaHC

O_3 1. 5 mLを加えた。得られた混合物に $Pd(PPh_3)_4$ 17 mgを加え、得られた溶液を 90°Cで 90 分間、100°Cで 15 分間および 80°Cで 12 時間の順で加熱した。溶液を 1 : 1 鮑和 $NaHCO_3$: ブラインに投入し、 $C_2H_2Cl_2$ で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。展開液として 1 : 3 : 96 NH_4OH : $MeOH$: $CHCl_3$ を用いるシリカゲルでの分取 TLC (500 μm プレート 1 枚) (4 回の展開) によって、純粋な実施例 156 の化合物 67 を得た。それを 1H NMR および MS [m/z : 730 ($M^+ + 1$)] によって特性決定した。

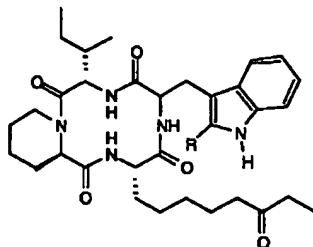
【0674】

実施例 157A～157D

実施例 156 に記載の手順に従って、実施例 157a～157d の化合物を製造した。

【0675】

【化184】



【0676】

【表11】

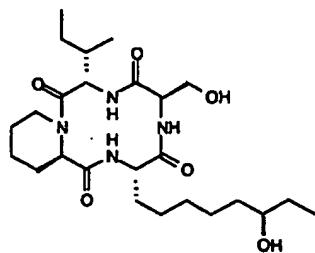
表 10

実施例	R 基	質量スペクトラム
156	$Ph(3,5-OMe)$	730 ($M^+ + 1$)
157a	2-ナフチル	720 ($M^+ + 1$)
157b	5-(N-メチルインドリル)	723 ($M^+ + 1$)
157c	1-ナフチル	720 ($M^+ + 1$)
157d	Ph	687 ($M^+ + NH_4$)

【0677】

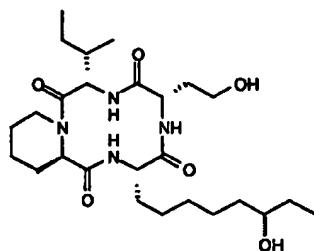
実施例 158

【0678】
【化185】



【0679】
実施例141の化合物100mgのTHF(6mL)溶液に0℃で、NaBH₄ 9mgを加えることで実施例158の化合物を製造した。2時間後、アセトンを加え、次に飽和NaHCO₃(水溶液)を加えることで反応停止し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。それによって、展開液として3:7アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのPTLC後に、純粋なジオールである実施例158の化合物(R_f=0.37)10mgを得た。それを¹H-NMRによって特性決定した。

【0680】
実施例159
【0681】
【化186】



【0682】
以下の方法NおよびOによって、実施例159の化合物を製造した。
【0683】
方法N
実施例133の化合物100mgのTHF(3.5mL)溶液に0℃で、Li

BH_4 11. 6 mg を加えた。0°Cで4時間経過させた後、反応液を昇温させてRTとした。さらに2時間後、アセトンを加え、次に飽和ブラインを加えることで反応停止し、3 : 7 i PrOH : CHCl_3 で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。展開液として1 : 3 : 9 6 NH_4OH : MeOH : CHCl_3 を用いるシリカゲルでのPTLCによって、純粋なジオールである実施例159の化合物60mgを得た。それを ^1H NMRおよびMS [m/z : 511 ($\text{M}^+ + 1$)]によって特性決定した。

【0684】

方法O

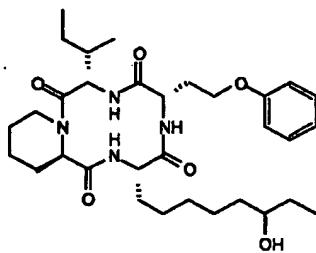
実施例133の化合物250mgのTHF (11mL) 溶液に0°Cで、DIBAL-H (1Mトルエン溶液) 2. 65mLを加えた。0°Cで4時間経過させた後、アセトンを加え、次に飽和ブラインを加えることで反応停止し、3 : 7 i PrOH : CHCl_3 で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。溶離液として1 : 3 : 9 6から1 : 9 : 90 NH_4OH : MeOH : CHCl_3 傾斜溶離を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって、純粋なジオールである実施例159の化合物 ($R_f = 0.41$ 、1 : 9 : 90 NH_4OH : MeOH : CHCl_3) 100mgを得た。それを ^1H NMRによって特性決定した。

【0685】

実施例160

【0686】

【化187】



【0687】

以下の手順によって実施例160の化合物を製造した。 CH_2Cl_2 (1mL) に溶かした Ph_3Bi 27mg に RT で、 $\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$ 0. 5 μL を加

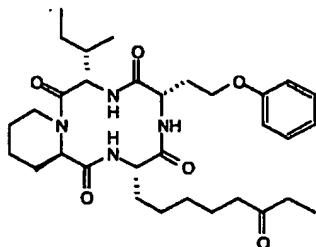
えた。10分後、 $\text{Ph}_3\text{Bi}/\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$ 溶液を得た。その溶液に、実施例159の化合物22mgを CH_2Cl_2 (1mL)溶液として加え、次に $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 3.5mgを加えた。得られた溶液を昇温して60°Cとし、3時間経過させた。冷却してRTとした後、飽和 NaHCO_3 (水溶液)を加えることで反応停止し、3:7*iPrOH:CHCl_3*で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。展開液として4:6アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのPTLC($R_f = 0.66$)によって、純粋な実施例160の化合物4mgを得た。それを $^1\text{H NMR}$ およびMS [$m/z : 587 (\text{M}^++1)$]によって特性決定した。

【0688】

実施例161

【0689】

【化188】



【0690】

実施例138に記載の手順と同様にして、デスマーチン試薬を用いて、実施例160の化合物3mgを酸化することで、実施例161の化合物を製造した。それによって、実施例161の化合物2mgを得て、それを $^1\text{H NMR}$ およびMS [$m/z : 585 (\text{M}^++1)$]によって特性決定した。

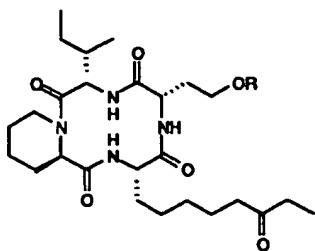
【0691】

実施例162Aおよび162B

実施例160および161の手順に従って、以下の実施例162aおよび162bの化合物を製造し、NMRおよびMSによって特性決定した。

【0692】

【化189】



【0693】

【表12】

表 12

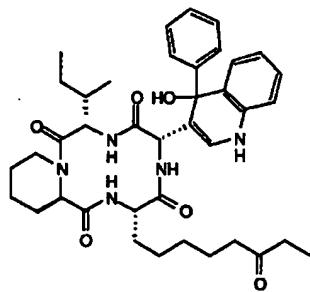
実施例	R基	質量スペクトラム
161	Ph	585 ($M^+ + 1$)
162a	Ph (4-OPh)	-----
162b	Ph (4-F)	-----

【0694】

実施例163

【0695】

【化190】



【0696】

以下の手順によって実施例163の化合物を製造した。実施例148aの化合物6.8mgのTHF(6mL)溶液にRTで、PhMgBr(2M THF溶液)2mLを加えた。RTで20時間経過させた後、飽和NH₄Cl(水溶液)を加えることで反応停止し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として1:9:90 NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いるシリカゲルでのPTLC(1500μmプレート1枚)によって、側鎖アルコールを有す

る純粹な中間体化合物 ($R_f = 0.49$ 、 $1:9:90\text{ NH}_4\text{OH:MeOH:CHCl}_3$) を得て、それを $^1\text{H NMR}$ で特性決定した。次に、中間体の側鎖アルコールを、実施例163に記載の方法に従ってデスマーチン試薬を用いて酸化した。展開液として $1:9:90\text{ NH}_4\text{OH:MeOH:CHCl}_3$ を用いるシリカゲルでのPTLC (500 μmプレート1枚) によって、純粹な実施例163の化合物13mgを得た ($R_f = 0.66$ 、 $1:9:90\text{ NH}_4\text{OH:MeOH:CHCl}_3$)。それを $^1\text{H NMR}$ およびMS [$m/z : 684 (M^+ + 1)$] によって特性決定した。

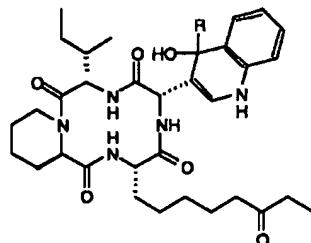
【0697】

実施例164aおよび164b

実施例163の手順に従って、以下の実施例164aおよび164bの化合物を製造した。

【0698】

【化191】



【0699】

【表13】

表13

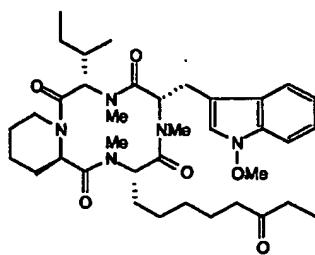
実施例	R基	質量スペクトラム
163	Ph	684 ($M^+ + 1$)
164a	Ph (4-tBu)	7578 ($M^+ + \text{NH}_4$)
164b	CH ₂ Ph	698 ($M^+ + 1$)

【0700】

実施例165

【0701】

【化192】



【0702】

以下の手順によって実施例165の化合物を製造した。アピシジン20mgのDMF(321μL)溶液にRTで、MeI 16μLを加え、次にNaH(60%鉱油中懸濁液)3.8mgを加えた。20時間後、水を加え、溶液をEtOAcで抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。展開液として1:3:96 NH₄O_H:MeOH:CHCl₃を用いるシリカゲルでのPTLC(1000μmプレート1枚)によって、純粋な実施例165の化合物9.9mgを得た。それを¹H NMRおよびMS [m/z: 666 (M⁺⁺1)]によって特性決定した。

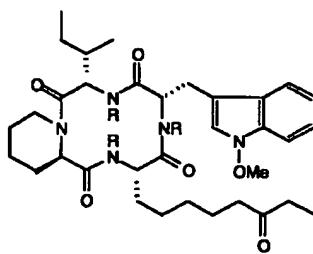
【0703】

実施例166A～166C

実施例165に記載の手順と同様にして、実施例166a～166cの化合物を製造した。アピシジンを、実施例165でのヨウ化メチルに代えて臭化ベンジルで処理して、モノ、ジおよびトリベンジル化誘導体の混合物を得た。そうして得られた3種類の化合物である実施例166a～166cの化合物を¹H NMRおよびMSによって特性決定した。モノおよびジベンジル化誘導体の位置化学については不明であった。

【0704】

【化193】



【0705】

【表14】

表14

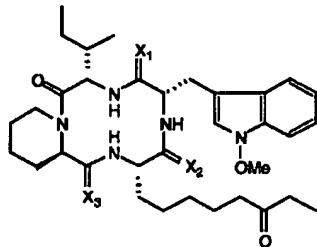
実施例	R基	質量スペクトラム
166a	モノベンジル化	714 ($M^+ + 1$)
166b	ジベンジル化	804 ($M^+ + 1$)
166c	トリベンジル化	894 ($M^+ + 1$)

【0706】

実施例167A～167D

【0707】

【化194】



【0708】

以下の手順によって、実施例167a～167dを製造した。アピシジン10 mgのトルエン(2mL)溶液に、ローソン試薬13mgを加えた。得られた溶液を80°Cで25分間加熱し、冷却してRTとした。溶液全体を直接シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーカラムに負荷し、傾斜溶離(100%CHCl₃カラム1本分、続いて1:3:96NH₄OH:MeOH:CHCl₃)によつて精製して2種類の分画を得た。すなわち、モノチオノ体である実施例167aの化合物(分画1-生成物A; R_f=0.83、1:3:96NH₄OH:MeOH:CHCl₃)ならびに純度の低いビスおよびトリスチオノ体である実施例167b～167d(分画2-生成物B、CおよびD、R_f=0.68、1:3:96NH₄OH:MeOH:CHCl₃)を得た。分画2を、傾斜溶離(2:3MeCN:H₂Oから100%MeCN、70分間の直線傾斜)を用いる分取RP-HPLCによってさらに精製して。そうして得られた生成物を¹H-NM

RおよびMSによって特性決定した。分取RP-HPLC操作時に、これら4種類の生成物について以下の保持時間を得た。

【0709】

$t_R = 34.2$ 分(生成物A—実施例167a)； 39.9 分(生成物B—実施例167b)； 45.6 分(生成物C—実施例167c)； 48.8 分(生成物D—実施例167d)；(2:3MeCN:H₂Oから100%MeCN、70分間の直線傾斜)。

【0710】

表15

【0711】

【表15】

表15

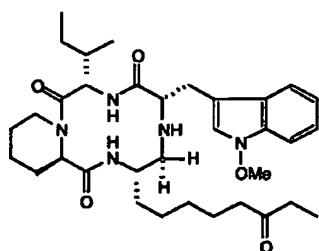
実施例	生成物	X ₁	X ₂	X ₃	質量スペクトラム
167a	生成物A	S	O	O	640.3 (M ⁺ +1)
167b	生成物B	S	S	O	656.3 (M ⁺ +1)
167c	生成物C	S	O	S	656.3 (M ⁺ +1)
167d	生成物D	S	S	S	672.3 (M ⁺ +1)

【0712】

実施例168

【0713】

【化195】



【0714】

アピシジン10mgのTHF(2mL)溶液に0℃で、BH₃・THF(1M THF溶液)0.160mLを加えることで実施例168の化合物を製造した。30分後、得られた溶液を昇温させてRTとし、12時間経過させた。計1.2

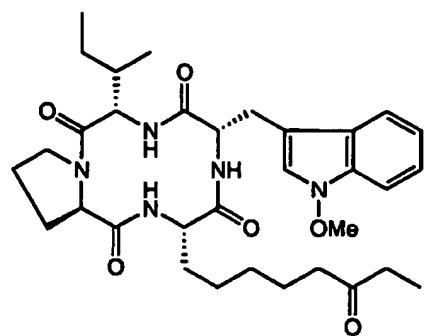
。5時間後のその時点で、溶液を60℃で30分間加熱し、冷却してRTとした。
。次に、メタノール1mLを加え、次にMe₂NCH₂CH₂OH 0.15mLを加えて、溶液を2時間攪拌した。攪拌溶液を飽和ブラインに投入し、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で脱水した。揮発分を減圧下に除去し、粗生成物を、溶出液として1:3:96 NH₄OH/MeOH/CHCl₃を用いて約3.81cm(1.5インチ)のシリカゲル層で濾過して、基底線汚染物を除去した。
。濾過溶液を減圧下に濃縮し、1/3 MeCN/H₂O定組成で20分間、次に60分間かけて直線傾斜で100%MeCNとする分取RP-HPLCによって純粹な生成物を得た。そうして得られた純粹な実施例168の化合物を、¹H NMRおよびMS [m/z: 612, 4 (M⁺⁺1)]によって特性決定した。
HPLC: t_R = 6.69分、1/1 MeCN:H₂O、1.5mL/分、ゾルバックス(登録商標) RX-8カラム。TLC: R_f = 0.50、1:3:96 NH₄OH/MeOH/CHCl₃。

【0715】

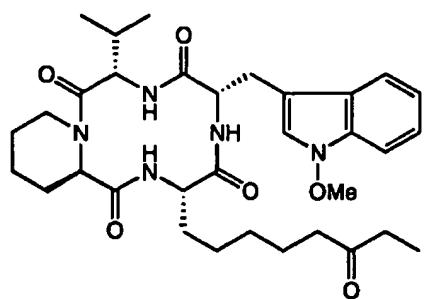
実施例169および170

【0716】

【化196】



实施例 169



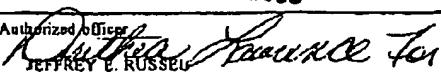
实施例 170

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US00/19627

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7): A61K 31/395, 38/12; C07D 237/10, C07K 5/12 US CL : 514/11,183; 530/321; 540/460 According to international Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/9, 11, 183; 530/317, 321; 540/460		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WEST, CHEMICAL ABSTRACTS, DIALOG search terms: apicidin, tetrapeptide, eukaryotes, histone deacetylase		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5,620,953 A (CANNOVA ET AL) 15 April 1997 (15/04/97), see entire document, especially the Abstract, column 1, line 49 - column 2, line 6, claims 1-4.	1-28
X	US 5,922,837 A (MEINKE ET AL) 13 July 1999 (13/07/99), see entire document, especially the Abstract, column 6, lines 32-46, column 7, lines 20-34.	1-28
X,P	EP 1 010 705 A1 (JAPAN ENERGY CORPORATION) 21 June 2000 (21/06/2000), see entire document, especially pages 43, 44, 46-48, claims 1-8.	1-26, 28
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *B* earlier document published on or after the international filing date *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 11 SEPTEMBER 2000	Date of mailing of the international search report 04 OCT 2000	
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer  JEFFREY E. RUSSELL Telephone No. (703) 308-0196	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)*

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US00/19627

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DARKIN-RATTRAY et al. Apicidin: A novel antiprotozoal agent that inhibits parasite histone deacetylase. Proceedings Of The National Academy Of Sciences USA. November 1996, Volume 93, pages 13143-13147, especially Figure 1B, compound cly-2, and page 13145, column 2, third full paragraph.	1-26, 28
A	SINGH et al. Apicidins: Novel Cyclic Tetrapeptides as Coccidiostats and Antimalarial Agents from Fusarium pallidoroseum. Tetrahedron Letters. 1996, Volume 37, Number 45, pages 8077-8080.	1-28

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)*

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 33/02	1 7 3	A 6 1 P 33/06	
33/06		35/00	
35/00		43/00	1 0 5
43/00	1 0 5		1 1 1
	1 1 1	A 6 1 K 37/02	
(81) 指定国	E P (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ , CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K E, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG , ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, C A, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM , DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, K E, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT , LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, S D, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR , TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW		
(72) 発明者	シユマツツ, デニス アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー。 07065-0907、ローウエイ、イースト・リ ンカーン・アベニュー・126		
(72) 発明者	フィツシヤー,マイケル・エイチ アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー。 07065-0907、ローウエイ、イースト・リ ンカーン・アベニュー・126		
(72) 発明者	ラトレイ, サンドラ・ジエイ アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー。 07065-0907、ローウエイ、イースト・リ ンカーン・アベニュー・126		
(72) 発明者	コレツティ, スティーブン・エル アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー。 07065-0907、ローウエイ、イースト・リ ンカーン・アベニュー・126		
(72) 発明者	ワイプラット, マシュー・ジエイ アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー。 07065-0907、ローウエイ、イースト・リ ンカーン・アベニュー・126		

(72)発明者 マイヤーズ, ロバート・ダブリュ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
07065-0907、ローウエイ、イースト・リ
ンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ガーネット, アン・エム
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
07065-0907、ローウエイ、イースト・リ
ンカーン・アベニュー・126

Fターム(参考) 4C084 AA02 AA07 BA01 BA16 BA24
BA32 CA05 DA27 DA43 DC32
NA14 ZB261 ZB351 ZB371
ZB381 ZC202 ZC611 ZC641
4H045 AA10 AA30 BA13 BA30 BA50
CA15 DA55 EA29 FA10